Funktionsstörungen endokriner Drüsen bei chronischer Niereninsuffizienz

Bernhard Schmitz

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0014

Aus der Medizinischen Klinik des

Ferdinand Sauerbruch Klinikums

der Stadt Wuppertal

Direktor Professor Dr. Karl Jahnke

Funktionsstörungen endokriner Drüsen bei chronischer Niereninsuffizienz

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bernhard Schmitz

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Rudorff

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Hehrmann

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	7
	1. Literatur	9
II	Methodik	10
III	Parameter der Nebennierenrinden-Funktion	14
	1. Einleitung	14
	2. Ergebnisse	17
	3. Diskussion	18
	4. Zusammenfassung	28
	5. Literatur	29
IV	Parameter der Schilddrüsenfunktion	33
	1. Einleitung	33
	a) Hormonsynthese	33
	b) Schilddrüsenhormone im Blut	35
	c) Produktionsraten der Schilddrüsenhormone	36
	d) Regulation der Schilddrüsenfunktion	37
	e) Metabolische Wirkung der Schilddrüsenhormone	39
	f) Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse und Niere	40
	2. Funktionsparameter der Schilddrüse bei Erkrankungen der Niere	42
	a) Akutes Nierenversagen	42
	b) Nephrotisches Syndrom	42
	c) Chronische Niereninsuffizienz ohne Nephrose	46
	3. Zusammenfassung	60
	4. Literatur	60
V	Prolaktin	67
	1. Einleitung	67
	2. Ergebnisse	70
	3. Diskussion	73

Seite

4. Zusammenfassung 76
5. Literatur 76

VI Parathormon 79
1. Einleitung 79
2. Ergebnisse 80
3. Diskussion 84
a) Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention 84
b) Chronische Hämodialyse 87
c) Parathormon nach Nierentransplantation 89
4. Zusammenfassung 90
5. Literatur 91

VII Wachstumshormon 95
1. Einleitung 95
2. Ergebnisse 97
3. Diskussion 104
4. Zusammenfassung 109
5. Literatur 109

VIII Gonadotropine 113
1. Einleitung 113
2. Ergebnisse 113
a) Frauen 113
b) Männer 113
3. Diskussion 120
a) Frauen 120
b) Männer 122
4. Zusammenfassung 128
5. Literatur 128

I. Einleitung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Haemodialysepatienten kommt es im Laufe der Erkrankung zu Veränderungen in verschiedenen Organsystemen, so auch in den endokrinen Organen. In Einzelfällen sind Endokrinopathien klar erkennbar. Gewöhnlich sind jedoch endokrine Störungen bei Niereninsuffizienz nur aufgrund von Abweichungen von Laborparametern zu diagnostizieren. Viele dieser Abnormalitäten der Laborparameter sind nicht mit klinisch erkennbaren Krankheiten assoziiert. Klinisch bedeutsam sind vor allem der renale Hyperparathyreoidismus, eine Störung des Vitamin D-Stoffwechsels, Störungen der Erythropoetinproduktion, Störungen der Gonadenfunktionen, eine Gynäkomastie, Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sowie der Blutdruckregulation.

Die Pathophysiologie dieser Störungen ist bisher noch nicht völlig aufgeklärt (1 - 3). Folgende Prozesse könnten eine Rolle spielen:

1) Resistenz gegen einen spezifischen Hormoneffekt, die durch Toxine, durch Schädigung des Hormonrezeptors oder durch die Wirkung von Hormonen entgegengesetzter Wirkung bedingt sein könnten.

2) Synthese und Sekretion abnormer oder inaktiver Hormone.

3) Abnorme Proteinbindung der Hormone im Plasma und Änderungen der Konzentrationen der Bindungsproteine.

4) Eine Überproduktion normaler Hormone als Antwort auf einen physiologischen Reiz verbunden mit der Urämie Als repräsentatives Beispiel sei die Überproduktion von Parathormon als Antwort auf die Hypocalcaemie erwähnt.

5) Störungen des Feedback-Mechanismus.

6) Verminderter Metabolismus und Abbau von Hormonen.

7) Erhöhter Metabolismus und Abbau von Hormonen.

8) Hormonmangel infolge inadäquater Produktion der entsprechenden trophischen Hormone.

9) Ein Hormonmangel, der direkt mit dem Verlust an funktionsfähigem Nierengewebe korreliert, wie z.B. die Renin- und Erythropoetinproduktion.

10) Die paradoxe Freisetzung von Hormonen unter Belastungstesten, bei denen normalerweise ein Abfall der Hormonkonzentrationen im Serum zu beobachten sind. Als Beispiel sei der Anstieg von Wachstumshormonen unter Glucosebelastung im Serum erwachsener Uraemiker genannt (3).

11) Hormonverluste ins Dialysat.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue quantitative Methoden zur Beurteilung der endokrinen Funktionen entwickelt, die es erlauben extrem niedrige Hormonkonzentrationen in Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Eine hervorragende Stellung nehmen hierunter die

radioimmunologischen (RIA) und enzymimmunologischen (EIA) Bestimmungsmethoden ein.

Inzwischen sind zahllose Publikationen über Funktionsstörungen endokriner Organe bei Niereninsuffizienz mit größtenteils widersprüchlichen Aussagen erschienen. Dies beruht zum überwiegenden Teil darauf, daß uneinheitliche Patientenkollektive untersucht wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, an klar definierten Patientengruppen mit verschiedenen Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz und unter Haemodialysebehandlung das Verhalten von Hormonkonzentration zu untersuchen und hieraus Rückschlüsse auf die Funktion der entsprechenden endokrinen Drüse zu ziehen.

1. Literatur

1) Blutreinigungsverfahren
Hrsg. H.E. Franz
G. Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1981

2) The Kidney
Edited by B.M. Brenner and F.C. Rector
W.B. Sounders Company, 1982

3) Samaan, N.A., R.M. Freemann:
Growth hormone levels in severe renal failure
Metab. Clin. Exp. 19(1970)102

II. Methodik

Es wurden 69 praeterminal und terminal niereninsuffiziente Patienten getestet, die in 6 Gruppen eingeteilt wurden (Tab. 1). Alle Patienten entstammten der Nierenambulanz bzw. dem Chronischen Zentrum- und Heimdialyseprogramm der Klinik. Es wurden keine Patienten mit nephrotischem Syndrom in das Untersuchungsprogramm aufgenommen. Weiterhin litten die Patienten an keinen primär endokrinologischen Erkrankungen. Die Medikation umfasste die Gabe von Phosphatbindnern, Digitalisglykosiden und Antihypertensiva. Es wurde jedoch kein L-Dopa verabreicht. Die Hb-Untersuchungen ergaben:

Gruppe I	: 10,8 g/dl - 17,1 g/dl,	$\overline{13,5}$ g/dl
Gruppe II	: 7,3 g/dl - 11,5 g/dl,	$\overline{8,6}$ g/dl
Gruppe III	: 6,3 g/dl - 11,5 g/dl,	$\overline{8,5}$ g/dl
Gruppe IV	: 6,1 g/dl - 9,6 g/dl,	$\overline{7,6}$ g/dl
Gruppe V	: 5,5 g/dl - 16,0 g/dl,	$\overline{8,6}$ g/dl
Gruppe VI	: 5,9 g/dl - 14,2 g/dl,	$\overline{8,2}$ g/dl

Die Dialysepatienten wurden mit Gambro AK 5 und Gambro AK 10 Geräten und Pan-15 Platten der Firma Asahi Medical Co. dialysiert. Zum Vergleich wurden zwei Kontrollgruppen getestet (Tab.1):

Kontrolle I : gesunde Probanden
Kontrolle II : Patienten nach Abschluß der Behandlung nicht endokrinologischer - und nephrologischer Leiden

Tab. 1 Gruppeneinteilung und Übersicht über die wichtigsten Labordaten, $\bar{x} \pm s$

Gruppe	Kreatinin mg/dl	Harnstoff-N mg/dl	Serumeiweiß g/dl	Diät	Anzahl der Patienten	Alter
I Kreatinin <3 mg/dl	1,63 ± 0,74	29,6 ± 15,3	7,16 ± 0,73	/	10	67 ± 7,4
II Kreatinin 3-6 mg/dl	5,04 ± 1,37	45,7 ± 15,9	6,64 ± 0,91	/	10	55,8± 12,1
III Kreatinin >7 mg/dl	9,53 ± 2,13	95,3 ± 28,7	6,62 ± 0,66	30-40 g Einweiß + essentielle AG	10	56,7± 8,3
IV Dialysedauer <6 Monate	9,70 ± 2,17	78,9 ± 23,3	5,95 ± 0,74	/	10	46,9± 17,5
V Dialysedauer 6-36 Monate	9,72 ± 3,2	60,6 ± 24,8	7,26 ± 0,63	/	15	46,7± 13,4
VI Dialysedauer >36 Monate	10,7 ± 2,8	86,9 ± 25,8	6,83 ± 0,72	/	15	48,6± 12,3
Kontrolle I	0,97 ± 0,21	14,2 ± 3,4	6,7 ± 0,66	/	10	28 ± 4
Kontrolle II	0,94 ± 0,27	15,3 ± 2,9	7,1 ± 0,71	/	10	48,7± 11,5

Alle Probanden erklärten sich freiwillig zu dem Test bereit, nachdem sie genau über den Ablauf informiert worden waren. Die Versuche begannen gegen 8:00 Uhr mit dem Legen eines Venenkatheters in eine Cubitalvene, der durch 0,9 %ige Kochsalzinfusion offengehalten wurde. Zu diesem Zeitpunkt lag die letzte Kalorienzufuhr bei allen Probanden wenigstens 12 Stunden zurück. Bei den Dialysepatienten erfolgten die Untersuchungen im therapiefreien Intervall, um größere Schwankungen der Haemokonzentration zu vermeiden. Um 8:15 Uhr erfolgte die basale Blutabnahme aus dem Venenkatheter und direkt folgend wurden 400 µg TRH (Antepan^{R}Henning), 0,1 mg LH-RH (Relefact^{R}LH-RH Hoechst) und 0,1 - 0,15 IE/kg Körpergewicht chromatographisch gereinigtes Alt-Insulin vom Rind (Insulin Hoechst^{R}) appliziert. Weitere Blutabnahmen aus dem Venenkatheter erfolgten 30', 60', 90', 120' und 180' nach Testbeginn. Das gewonnene Blut wurde zentrifugiert und das Serum bis zur weiteren Untersuchung bei -20^{o}C tiefgefroren aufbewahrt. Das Untersuchungsprogramm ist aus Tab. 2 ersichtlich. Basal wurden die Parameter Serum-Harnsäure, Serum-Harnstoff-N, Serum-Kreatinin, Gesamteiweiß und zu jedem Testzeitpunkt die Blutglukose im täglichen Routineprogramm der Klinik bestimmt. TSH-, TBG- und T4-Bestimmungen wurden mit RIA-Kits der Fa. Henning, Berlin, in Doppel-Antikörpertechnik durchgeführt. Weitere Schilddrüsenhormonbestimmungen wurden mit dem T3-RIA(PEG)-Kit der Fa. Amersham Buchler und dem FT4-RIA-Kit der Fa. Damon Diagnostics durchgeführt. Für rT3 wurde der rT3-RIA(PEG)-Kit der Fa. Serono Biodata Diagnostics verwandt. Cortisol wurde mit dem RIA-Kit der Fa. Corning und hGH mit dem RIA-Kit der Fa. Behringwerke AG bestimmt. Zur Bestimmung der PTH-Serumspiegel wurde der RIA-Kit der Fa. Immuno Nuclear Cor-

poration verwandt. Das anti-hPTH-Serum vom Huhn ist spezifisch für das C-terminale PTH-Fragment (65 - 84 PTH). hLH und hFSH wurden mit dem RIA-Kit der Fa. Behringwerke AG, Prolaktin mit dem RIA-Kit der Fa. Diagnostics Products Corporation bestimmt. Die Ergebnisse wurden in der Rechenanlage der Fa. Hoechst mittels der Varianzanalyse, der Rangkorrelation nach Spearman, dem H-Test nach Kruskal und Wallis und dem linearen Regressionsmodell auf Signifikanzen überprüft.

Tab. 2 Untersuchungsprogramm der Hormone

	0'	30'	60'	90'	120'	180'
Cortisol	*	*	*	*		
TSH	*	*	*	*	*	*
T3	*				*	*
T4	*					
rT3	*					
FT4	*					
TBG	*					
TBK	*					
hGH	*	*	*	*		
hLH	*	*	*	*		
hFSH	*					
Prolaktin	*	*	*	*		
PTH	*					

III. Parameter der Nebennierenrinden - Funktion

1. Einleitung (3, 4, 8, 10, 13, 18, 19)

Die Synthese von Steroidhormonen in der Nebennierenrinde findet in der Zona fasciculata (Glukokortikoide), in der Zona glomerulosa (Mineralokortikoide) und in der Zona reticularis (Androgene) statt. Die Regulation des Plasmaspiegels von Cortisol ist sehr different. Sie umfaßt die folgenden Glieder: Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde, die über die Hormone Corticotrophin Releasing Hormone (CRH), adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol miteinander verbunden sind. CRH und ACTH wirken stimulierend auf die Funktion der abhängigen Drüsen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde, während Cortisol die Sekretion von CRH aus dem Hypothalamus hemmt (Regelkreis mit negativer Rückkoppelung). Ein solcher Regelkreis bewirkt, daß Störungen sowohl im Sinne einer Über- als auch einer Unterfunktion eines einzelnen Gliedes relativ lange durch den Regelkreis ausgeglichen werden können. Trotz dieser scheinbar straffen Regulation unterliegt der Plasmaspiegel von Cortisol unter physiologischen Bedingungen großen Schwankungen (Abb.1)

1) Durch den endogenen zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion, charakterisiert durch ein Maximum gegen 6:00 Uhr und ein Minimum gegen 24:00 Uhr

2) Durch stoßweise, nicht kontinuierliche Sekretion von ACTH, die "spikes and waves" in den Plasmaspiegeln von Cortisol nach sich ziehen.

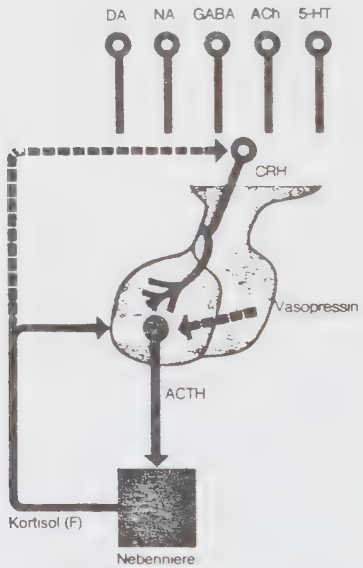
3) Durch Streß-Situationen (physische wie psychische), da der Organismus zur Adaptation an die Streß-Situation Cortisol benötigt.

Der adrenale Regelkreis für Cortisol wird dadurch kompliziert, daß es Regelmechanismen gibt, die Teile des Regelkreises kurzschließen. So hemmen z.B ACTH die CRH-Sekretion aus dem Hypothalamus und Kortikoide die von ACTH aus dem HVL. Eine Substrathemmung von ACTH im HVL und von Kortikoiden in den NNR führt außerdem zu einer Hemmung in den Syntheseorganen HVL und NNR.

Die meisten Steroide sind im Plasma an Albumin gebunden und praktisch alle aktiven Steroidhormone unterliegen (außer Aldosteron) zusätzlich einer spezifischen Bindung an sogenannte Bindungsproteine.
Die beiden wichtigsten Bindungsproteine sind das CBG (Kortikosteroide bindendes Globulin oder Transcortin) und das SHBG (Sexualhormone bindendes Globulin).
Die Konzentration an Bindungsproteine kann unter physiologischen Bedingungen und auch durch Einwirkungen von Pharmaka Schwankungen aufweisen. Nur die geringe Menge an freiem nicht gebundenem Steroidhormon (bei Cortisol etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma) ist für die Zelle im Zielorgan verfügbar. Daher kann über die Konzentration der Bindungsproteine Einfluß auf die Wirksamkeit eines Steroidhormons gewonnen werden.

Die Metabolisierung von Hormonen aus der NNR führt zum Verlust ihrer hormonellen Wirkung und durch bessere Wasserlöslichkeit zur renalen Ausscheidung.

Steuerungsmechanismen der ACTH-Sekretion



DA: Dopamin NA: Noradrenalin
GABA: γ-Aminobuttersäure ACH: Azethylcholin
5-HT: Serotonin

Abb. 1

(Sandorama 4/1980, Sandoz AG, Basel)

Durch die schnelle und dauernde Inaktivierung der adrenalen Steroidhormone durch die Leber - nur ein ganz geringer Bruchteil kommt in der Zelle des Zielorgans zur Wirkung - wird eine schnelle Adaptation des Organismus an die die Homöostase ändernden Bedingungen ermöglicht, so daß der Leber als Antagonist der Steroidhormone synthetisierenden Organe eine zentrale Bedeutung zukommt. Pharmaka können hier stimulierend oder supprimierend auf metabolisierende Enzyme bzw. Enzymsysteme wirksam werden.

2. Ergebnisse

Nach der i.v. Injektion von 0,1 - 0,15 IE Alt-Insulin pro kg Körpergewicht wurde innerhalb von 30 - 60 Min. nach Injektion ein Abfall der Blutglucose von mehr als 35 % des Ausgangswertes erreicht. Dieser Abfall wurde als ein ausreichender Streß des Hypothalamo-HVL-NNR-Systems angesehen. Alle Patienten zeigten klinische Symptome einer Hypoglykaemie. Die einzelnen Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied im maximalen Abfall der Blutglukose, weder in der Differenz zum Ausgangswert noch im Quotienten zum Ausgangswert (Abb. 2 und 3).

Die basalen Cortisolkonzentrationen - um 8:00 Uhr nüchtern gemessen - lagen alle im Normbereich. Die Basalwerte der einzelnen Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Unter Insulinhypoglykaemie zeigten die Cortisolkonzentrationen bei gleicher Ausgangslage ein so uneinheitliches Verhalten, sowohl innerhalb der einzelnen Gruppen, als auch im Vergleich der einzelnen Gruppen, daß keine Signifikanzen erkennbar waren. Lediglich beim 30 Minuten-Wert war ein signifikanter Unterschied zwischen den

Gruppen erkennbar. Im Mittel stieg der Wert bei der Gruppe 3 und der Kontrollgruppe an, während er bei den Gruppen 1, 2, 4, 5 und 6 abfiel. Nach 60 und 90 Minuten ergab sich dann ein so uneinheitliches Verhalten, daß keine Signifikanzen mehr erzielt wurden (Abb.4 und 5).

3. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß bei keinem der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz vorlag. Das stark unterschiedliche Verhalten unter Insulinhypoglykaemie innerhalb der einzelnen Patientengruppen könnte als verminderte Reaktionsfähigkeit der der NNR übergeordneten Zentren auf den Streß der Hypoglykaemie gedeutet werden, wobei die Reaktionsfähigkeit unabhängig von der Dauer und Therapie (konservative oder Hämodialysetherapie) der Nierenerkrankung zu sein scheint. Ramirez et al (17) zeigten in einer Studie an 5 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, daß unter Insulinhypoglykaemie von erhöhten Ausgangswerten ein signifikant niedrigerer Anstieg der Plasmacortisolwerte erfolgte als in der Kontrollgruppe. Pichler et al. (16) fanden dagegen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysetherapie auf Insulinhypoglykaemie ein unterschiedliches Verhalten der Plasma-11-Hydroxykortikosteroide.
Etwa die Hälfte der Patienten reagierte mit einem der Norm entsprechenden Anstieg, während die übrigen Patienten einen reduzierten oder keinen Plasmasteroidanstieg aufwiesen. Sie vermuteten einen Zusammenhang des pathologischen Verhaltens mit Serumkreatininspiegeln im Rahmen einer Unterdialyse. Gegen diese Auffassung

Blutglukose mg/dl

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1

maximaler Abfall , Differenz zum Ausgangswert

n	7	8	10	8	13	12	10
Mittel	- 58	- 52	- 48	- 46	- 47	- 40	- 53
S	± 28	± 10	± 20	± 12	± 12	± 9	± 10

MAQ_{zw}: 330,7 $\hat{F}$= 1,494
MAQ_{in}: 221,3 kein signifikanter Unterschied

maximaler Abfall , Quotient zum Ausgangswert

n	7	8	10	8	13	12	10
Mittel	0,49	0,42	0,49	0,49	0,48	0,53	0,38
S	±0,08	±0,11	±0,15	±0,15	±0,12	±0,13	±0,10

MAQ_{zw}: 0,0265 $\hat{F}$= 0,233
MAQ_{in}: 0,1136 kein signifikanter Unterschied

Blutglukoseverlauf mg/dl

Gruppe	Anzahl	Zeit:	0'	30'	60'	90'	120'	180'
1	7	m	112	67	61	72	90	124
		S	± 38	±18	±15	±21	±28	± 33
2	8	m	92	49	58	71	104	116
		S	± 8	±15	±31	±27	± 22	± 20
3	10	m	93	58	47	70	93	125
		S	± 17	±19	±16	±14	± 16	± 26
4	8	m	91	48	60	97	121	136
		S	± 10	±19	±15	±23	± 32	± 46
5	13	m	90	46	61	97	118	126
		S	± 10	±15	±17	±25	± 34	± 22
6	12	m	85	51	63	83	94	120
		S	± 9	±20	±17	±22	± 23	± 37
K1	10	m	85	31	74	106	107	99
		S	± 5	± 8	±26	± 22	± 15	± 14

Abb. 2

Blutglukose mg/dl

Gruppe	Anzahl		30'	60'	90'	120'	180'
1	7	m s	-45 ± 30	-51 ± 32	-40 ± 38	-22 ± 40	+12 ± 46
		t̂ p<	3,96 0,01	4,25 0,01	2,77 0,05	1,45 n.s.	0,69 n.s.
2	8	m s	-42 ± 14	-32 ± 29	-19 ± 29	+14 ± 20	+25 ± 18
		t̂ p<	8,57 0,001	3,17 0,05	1,89 n.s.	1,91 0,10	3,88 0,01
3	10	m s	-36 ± 23	-46 ± 16	-24 ± 22	0 ± 30	+31 ± 33
		t̂ p<	4,87 0,001	9,43 0,001	3,45 0,01	0,02 n.s.	2,99 0,05
4	8	m s	-42 ± 14	-31 ± 16	+ 6 ± 21	+31 ± 30	+45 ± 42
		t̂ p<	8,56 0,001	5,49 0,001	0,87 n.s.	2,88 0,05	3,08 0,05
5	13	m S	-44 ± 14	-29 ± 19	+ 7 ± 30	+28 ± 35	+36 ± 24
		t̂ p<	11,11 0,001	5,67 0,001	0,84 n.s.	2,86 0,05	5,35 0,001
6	12	m S	-35 ± 14	-22 ± 20	- 2 ± 24	+ 8 ± 23	+35 ± 34
		t̂ p<	8,60 0,001	3,87 0,01	0,30 n.s.	1,23 n.s.	3,54 0,01
K1	10	m S	-53 ± 10	-11 ± 25	-21 ± 23	+23 ± 15	+14 ± 14
		t̂ p<	16,11 0,001	1,40 n.s.	2,89 0,05	4,91 0,001	3,29 0,01

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Abb. 3

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Cortisol ng/ml

Gruppe		Anzahl	30'	60'	90'
1	m s	6	-4,00 ± 4,67	-1,20 ± 1,54	1,58 ± 3,06
	t p		2,09 0,10	1,91 n.s.	0,42 n.s.
2	m s	8	-3,50 ± 4,60	-0,22 ± 5,95	2,12 ± 6,98
	t p		2,15 0,10	0,10 n.s.	1,67 n.s.
3	m s	10	4,73 ± 9,14	5,01 ± 13,12	9,53 ± 15,55
	t p		1,64 n.s.	1,21 n.s.	1,94 0,10
4	m s	8	-0,80 ± 4,06	2,89 ± 7,63	4,02 ± 8,46
	t p		0,55 n.s.	1,07 n.s.	1,34 n.s.
5	m s	12	-2,62 ± 3,53	1,70 ± 11,30	2,83 ± 9,70
	t p		2,58 0,05	0,52 n.s.	1,01 n.s.
6	m s	12	-2,61 ± 5,84	3,46 ± 6,70	1,70 ± 9,21
	t p		1,55 n.s.	1,79 n.s.	0,64 n.s.
K1	m s	8	6,82 ± 7,59	8,90 ± 11,69	9,96 ± 14,50
	t p		2,54 0,05	2,15 0,10	1,94 0,10

Abb. 4

Cortisol ng/ml, Verlauf

Gruppe	n		0'	30'	60'	90'
1	6	m	17,3	13,3	16,1	18,9
		s	± 5,0	± 4,3	± 4,4	± 9,3
2	8	m	13,8	10,3	14,0	17,9
		s	± 2,8	± 3,8	± 5,5	± 6,7
3	10	m	17,8	22,5	22,8	27,3
		s	± 8,4	±15,0	±17,8	±20,8
4	8	m	13,6	12,8	16,5	17,6
		s	± 5,5	± 5,2	± 9,6	±10,9
5	12	m	16,7	14,1	18,4	19,6
		s	± 5,9	± 5,9	± 8,2	± 9,3
6	12	m	21,4	18,8	24,9	23,1
		s	±10,6	±10,7	±12,8	±11,6
Ki	8	m	17,2	24,0	26,1	27,2
		s	±	± 6,9	± 5,6	± 8,7

Abb. 5

sprechen unsere Ergebnisse, die ein entsprechendes diskrepantes Verhalten in allen Patientengruppen zeigte, unabhängig von der Therapie und vom Kreatininwert.

Auch hinsichtlich des basalen Plasmacortisolspiegels, der Tagesrhythmik , der Cortisolhalbwertzeit und der Funktion des adrenalen Regelkreises werden in der Literatur die unterschiedlichsten Befunde mitgeteilt.

Die Cortisolbindungskapazität scheint bei Hämodialysepatienten gegenüber Gesunden nicht wesentlich verändert zu sein (22,2 µg/dl gegen23,4 µg/dl) (14). In der Leber wird Cortisol metabolisiert und als 17-OHCS im Urin ausgeschieden (11). Im Stadium der Niereninsuffizienz steigt die Konzentration von 17-OHCS im Plasma umgekehrt zur glomerulären Filtrationsrate (GFR) an (8). Wallace und Mitarbeiter (18) fanden bei Dialysepatienten gegenüber Gesunden signifikant höhere 8:00 Uhr-Werte des gesamten und des freien Plasmacortisol. Auch die Cortisol-Tagesproduktion der Patienten erreichte mit fast doppelt so hohen Werten statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die Untersuchungen anderer Autoren (1, 3, 14). Ramirez und Mitarbeiter (17) untersuchten 5 Hämodialysepatienten und fanden sowohl gegen 8:00 Uhr und gegen 16:00 Uhr signifikant höhere Cortisol-Plasmaspiegel als bei 5 Kontrollpersonen. McDonald und Mitarbeiter (14) untersuchten 15 Patienten die zwischen 4 und 120 Monaten im Dialyseprogramm standen. Zu Beginn der Hämodialyse lag das Plasmacortisol oberhalb des Normalbereiches, fiel gegen Mitte der Dialyse geringfügig ab und erreichte gegen Ende der Dialyse einen leicht höheren als den

Ausgangswert. Diskutiert wird von den Autoren ein dem Cushing-Syndrom ähnlicher Zustand. Im Gegensatz dazu fanden andere Autoren die Cortisolspiegel im Normalbereich. Asbach und Mitarbeiter (2) untersuchten Plasma-Cortisolspiegel von Kindern und Erwachsenen im Hämodialyseprogramm. Die Plasma-Cortisolspiegel waren am Dialysetag und im Intervall in der Norm. Die Ausnahme bildete ein zehnjähriges Kind. Hier wurden die besonderen Umstände der erst zwei Wochen andauernden Dialysebehandlung als Streßfaktor geltend gemacht. Barbour und Mitarbeiter (4) untersuchten den 8:00 Uhr Cortisol-Plasmaspiegel bei sieben männlichen Hämodialysepatienten. Er lag bei allen im Normalbereich. Die Studie von Bindeballe (5) zeigte die Plasma-Cortisolspiegel bei Hämodialysepatienten vor Beginn der Dialysebehandlung im Normalbereich. Gegen Ende lag der gemittelte Wert aller Cortisolspiegel leicht höher. Bei Betrachtung der Einzelwerte ergab sich, daß sieben von siebzehn Patienten am Ende der Dialysebehandlung deutlich erhöhte Plasma-Cortisolspiegel hatten. Bei den übrigen Patienten zeigte sich zwar ein leichter Abfall, jedoch lagen die Werte zu vergleichbaren Zeitpunkten höher als bei Normalpersonen. Auch Knapp und Mitarbeiter (12) untersuchten Langzeithämodialyse-Patienten. Die 8:00 Uhr Cortisol-Plasmaspiegel lagen im Normalbereich. Ebenfalls zeigten die Patienten an dialysefreien Tagen ein gleiches Tagesprofil wie gesunde Probanden. Unter Hämodialysebehandlung wären jedoch Änderungen des Cortisol-Sekretionsverhaltens festzustellen. Zu Beginn der Dialyse fiel der Cortisol-Plasmaspiegel stärker ab und stieg zwischen 10:00 Uhr und 12:00 Uhr wieder bis zum Ausgangswert an. Es folgte ein erneuter Abfall, aber gegen Ende der Dialyse war der Ausgangswert wieder erreicht (12).

Asbach und Mitarbeiter (2) zeigten ebenfalls, daß der Cortisol-Plasmaspiegel während der Hämodialysebehandlung nicht der bekannten zirkadianen Rhythmik folgte. Nach Konstanz oder initialem Abfall stieg der Spiegel zu unterschiedlichen Zeiten wieder an. Auch an dialysefreien Tagen zeigte sich keine zirkadiane Rhythmik. Ein ähnliches Bild des Cortisol-Plasmaspiegels fanden auch Deck und Mitarbeiter (7). Einige Autoren führten ihre Ergebnisse auf den Verlust freien Plasmacortisols in das Dialysat zurück. Dies führte gegenregulatorisch zur ACTH-Ausschüttung und daraus resultierend zur Erhöhung des Plasma-Cortisolspiegels (6,12). Die ermittelten Clearencewerte für Cortisol lagen in einem Bereich von 5 - 12 ml/min (7, 15). Dies entspricht einem Cortisolverlust von 100 - 400 µg, also nur etwa 3 % der normalen Tagesproduktion, während einer Hämodialysebehandlung (2, 15). Bedeutender scheint zu sein, daß die metabolische Clearance-Rate (MCR) während einer Hämodialyse um 30 % ansteigt (7). Andere Ergebnisse fanden Wallace und Mitarbeiter (18). An dialysefreien sowie Behandlungstagen war eine der normalen vergleichbare Tagesrhythmik festzustellen. Die Plasma-Cortisolspiegel lagen aber über denen von Kontrollpersonen. Ähnlich war auch das Resultat der Untersuchungen von Pichler, Loskill und Zimmermann (16). Bei Hämodialysepatienten ist die Halbwertzeit (HWZ) von Plasmacortisol deutlich verlängert. Weitzmann und Mitarbeiter (19) fanden bei Gesunden eine HWZ von ungefähr 66 Minuten. Bei urämischen Patienten ist sie zum Teil bis über 150 Minuten verlängert (3, 15). Mishkin und Mitarbeiter (15) diskutierten in diesem Zusammenhang die Auswirkungen von Urämietoxinen auf die Leber, den Abbauort des Cortisol.

Bacon und Mitarbeiter (3) fanden, daß die Cortisol-HWZ durch Hämodialyse auf Werte knapp über denen Gesunder gesenkt werden konnte. Sie diskutierten die verlängerte HWZ als Reaktion auf den Aufstau von 17-OHCS. Keine deutliche Änderung der HWZ konnte von Wallace und Mitarbeitern (18) festgestellt werden. Sie ermittelten für den Nichtdialysetag eine mittlere HWZ von 115 Min.,für den Dialysetag eine von 121 Min. Die Veränderung der Sekretion und Metabolisierung von Cortisol veranlaßte zur Untersuchung der Hypotalamo-Hypophysären-NNR-Achse. Akmal und Mitarbeiter (1) untersuchten an elf Hämodialysepatienten und sechs Kontrollpersonen die Stimulierbarkeit der NNR auf 0,25 mg Cosyntropin i.m. Ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Ramirez und Mitarbeiter (17). McDonald und Mitarbeiter (14) untersuchten die Stimulation nach Gabe von 25 U Corticotropin. Sie beobachteten einen Anstieg des Plasma-Cortisolspiegels von mindestens 10 µg/dl von erhöhten Basiswerten aus. Barbour und Mitarbeiter (4) unterzogen Hämodialysepatienten einem ACTH-Test und fanden normale Stimulation der NNR von normalen Cortisol-Basiswerten aus(4). Gleiche Ergebnisse zeigte ein von Pichler und Mitarbeitern (16) an zwölf Hämodialysepatienten durchgeführter Synacthen-Test. In zwei Arbeiten wurde die Wirkung von Metopiron bei Hämodialysepatienten und Kontrollpersonen untersucht. Der Anstieg des 11-desoxycortisols war in beiden Studien bei Hämodialysepatienten statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (1, 14). Daraus resultierend wird die Möglichkeit eines gestörten Feedback diskutiert. Die Arbeit von Barbour und Mitarbeitern (4) zeigte einen normalen Ausfall des Dexamethason-Tests nach Gabe von

1 mg Dexamethason. Pichler, Zimmermann und Loskill (16) untersuchten Hämodialysepatienten mit dem Dexamethason-Kurztest nach Pavlatos. Das Plasma-11-OHCS sank von 14,1 ± 5,0 µg % auf 4,6 ± 2,9 µg % (16). Deutlich im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Ramirez und Mitarbeitern (17). Der Dexamethason-Test ergab für die Kontrollgruppe einen 8:00 Uhr Cortisol-Plasmaspiegel von 1,0 ± 0,8 µg/dl nach Suppression. Hämodialysepatienten wiesen statistisch signifikant höhere Werte mit 16,9 ± 4,3 µg/dl auf. Auch die Untersuchung von McDonald und Mitarbeitern (14) zeigte nur eine geringfügige Änderung des morgendlichen Cortisol-Plasmaspiegels nach Gabe von 1 mg Dexamethason. Er betrug an einem Kontrollmorgen 26,8 ± 3,0 µg/dl,nach Dexamethason 23,1 ± 7,1 µg/dl. Eine differenziertere Untersuchung liegt in der Arbeit von Wallace und Mitarbeitern (18) vor. Nach 1 mg Dexamethason sanken bei Gesunden die Plasmaspiegel des Gesamtcortisol von 13,8 ± 8,4 µg/dl auf 1,5 ± 1,2 µg/dl und für das Freie Cortisol von 0,59 ± 0,26 µg/dl auf unter 0,09 µg/dl ab. Von zehn untersuchten Hämodialysepatienten waren neun durch die Dosis von 1 mg Dexamethason nicht supprimierbar. Die Patienten erhielten dann für zwei Tage jeweils 2 mg Dexamethason. Unter dieser Dosierung waren nur vier von zehn Patienten supprimierbar ($\leq$ 5 µg/dl Cortisol). Bei fünf der sechs nicht supprimierten Patienten sank der Cortisol-Plasmaspiegel nach Gabe von 8 mg Dexamethason auf 2,9 ± 0,9 µg/dl ab. Dieser Wert lag noch statistisch signifikant höher als bei Kontrollpersonen nach 1 mg Dexamathason (1,5 ±1,2 µg/dl). Der Abfall des Freien Cortisol korrelierte mit dem Abfall des Gesamtcortisol. Auch diese Beziehung errang statistische Signifikanz. Ebenfalls lag der Spiegel

des Freien Cortisol nach Suppression mit 8 mg Dexamethason über dem der Kontrollgruppe nach 1 mg Dexamethason (0,49 ± 0,12 µg/dl gegenüber <0,09 µg/dl). Diese Befunde deuten auf eine mögliche Resistenz der übergeordneten Zentren gegenüber Dexamethason hin. Aber auch eine veränderte Aufnahme im Darm und / oder Metabolisierung von Dexamethason könnten diese Befunde zur Folge haben (18).

4. Zusammenfassung

Die Mitteilungen in der Literatur über die Plasma-Cortisolkonzentrationen und über die Funktion des adrenalen Regelkreises bei chronischer Niereninsuffizienz sind größtenteils widersprüchlich. Zusammenfassend kann man davon ausgehen, daß die basalen Plasma-Cortisolspiegel im Normbereich liegen und die Tagesrhythmik erhalten ist. Erhöhte basale Plasma-Cortisolkonzentrationen können am ehesten mit einer Streßsituation erklärt werden. Einigkeit besteht darüber, daß es im Verlaufe einer Dialysebehandlung zunächst zu einem Abfall der Plasmacortisolkonzentration kommt, die dann gegen Ende der Dialyse wieder ansteigt und sogar den Ausgangswert übertreffen kann. Die Plasmahalbwertzeit ist bei männlichen Patienten verlängert. Eine Auswirkung von Uraemietoxinen auf die Leber, den Abbauort des Cortisols wird diskutiert. Untersuchungen der Hpyothalamo-Hypophysären-Nebennierenrinden-Achse zeigen eine normale Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde durch ACTH. Im Suppressionstest mit Dexamethason scheint die NNR bei chronischer Niereninsuffizienz erst durch höhere Dosen supprimierbar zu sein als bei gesunden Probanden. Eine mögliche Resistenz der übergeordneten Zentren gegenüber Dexamethason

wird diskutiert. Auf einen gestörten Feedback weisen auch die Metopiron- und Insulinhypoglykaemie-Teste hin. Die chronische Uraemie führt jedoch nicht zu einer sekundären oder primären Nebenniereninsuffizienz, so daß sich keine Notwendigkeit ergibt, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu substituieren, auch nicht, wenn sie einer chronischen Hämodialysebehandlung unterzogen werden.

5. Literatur

1) Akmal, M.; Manzler, A.D.: Simplified assessment of pituitary-adrenal axis in a stable group of chronic hemodialysis patients
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs,
Vol XXIII(1977)703

2) Asbach, H.W.; Vecsei, P.; Schüler, H.W.; Gless, K.H.: Serum- und Dialysatspiegel von Corticosteroiden bei Langzeit-Hämodialyse
Dtsch. med. Wschr., 98(1973)1758

3) Bacon, G.; Kenny, F.; Murdaugh, V. Richards, C.: Prolonged serum half-life of cortisol in renal failure Johns Hopkins Med. J., 132(1973)127

4) Barbour, G.; Sevier, B.: Adrenal responsivness in chronic hemodialysis
New Engl. J. Med., 290(1974)1258

5) Bindeballe, W.; Drenkhahn, E.; Jüsgen, W.; Lahrtz, Hg.; Leybold, K. Niedermayer, W.; Schemmel, K.: Der Einfluß der Hämodialyse auf den Hormonstatus bei terminaler Niereninsuffizienz
Dtsch. med. Wschr., 98(1973)661

6) Deck, K.A.; Siemon, G.; Sieberth, H.G.:
Adrenocortical function during hemodialysis,
in Gual., C. (ed.), Proceedings of the Third
International Congress of Endocrinology, International Concress Series 157, Excerpta Medica,
Amsterdam, (1968)150

7) Deck, K.A.; Siemon, G.; Sieberth, H.G.; von
Bayer, H.: Cortisolverlust und Plasma-11-Hydroxy-
Coricosteroidprofil während der Hämodialyse
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 74(1968)1195

8) Englert, E.; Brown, H.; Willamson, D.G.;
Wallach, S.; Simmons, E.L.: Metabolism of free
and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in
subjects with uremia
J. Clin. Endocr. Metab., 18(1958)36

9) Gallagher, T.F.; Koishiro Yishida, Roffwar, H.D.;
Fukushima, D.K.; Weitzmann, E.D.; Hellman, L.:
ACTH and Cortisol Secretory Patterns in Man
J. Clin. Endocr. Metab., 36(1973)1058

10) Hellman, L.; Nakada, F.; Curti, J.; Weitzman,E.D.;
Kream, J.; Roffwang, H.; Ellman, S. Fukushima, D.:
Gallagher, T.F: Cortisol is secreted episodically
by normal man
J. Clin, Endocr., 30(1970)411)

11) Klein, E.; Reinwein, D.: Klnische Endokrinologie
Schattauer Verlag, 1978

12) Knapp, E.; Staudinger, E.; Dittrich, P.: Das Verhalten des freien Plasmacortisols während extracorporaler Hämodialyse
Klin. Wschr., 48(1970)1243

13) Krieger, D.T.: Rhythms of acth and corticosteroid secretion in health and disease, and their experimental modification
Journal of Steroid Beochemistry, 8(1975)785

14) McDonald, W.; Golper, T.; Mass, R.; Kendall,J.; Porter, G.; Girard, D.; Fischer, M.: Adrenocorticotropin,cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients
J. Clin. Endocr. Metab., 48(1979)92

15) Mishkin, M.S.; Tah-Hsiung Hsu; Walker, W.G.; Bledsoe, T.: Studies on the episodic secretion of cortisol in uremic patients on hemodialysis
Johns Hopkins Med. J., 131(1972)160

16) Pichler, E.; Zimmermann, E.; Loskill, D: Plasma-11-Hydroxy-kortikosteroid-Bestimmungen bei regelmäßig hämodialysierten Patienten
Wiener klinische Wochenschrift, 84(1972)192

17) Ramirez, G.; Etheridge, P.; Meikle, W.; Jubiz, W.: Evaluation of the pituitary adrenal axis in patients with chronic renal failure
Clin. Res., 26(1978)148 (abstract)

18) Wallace, E.; Rosman, P.; Toshav, N.; Cacerdote, A.; Balthazar, A.: Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: Studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility
J. Clin. Endocr. Metab., 50(1980)46

19) Weitzman, E.D.; Fukushima, K.; Nogeire, C.:
Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects
J. Clin. Endocr. Metab., 33(1971)14

IV. Parameter der Schilddrüsenfunktion

1. Einleitung

a) Hormonsynthese

Die Schilddrüse nimmt in zweierlei Hinsicht eine Sonderstellung unter den endokrinen Drüsen ein:

1) Die Funktion der Schilddrüse ist in einzigartiger Weise mit dem Stoffwechsel des Elements Jod verbunden;

2) In der Schilddrüse sind, wie in keinem anderen endokrinen Organ, große Mengen präformierten Hormons gespeichert, die bei Ausfall der Neusynthese eine Versorgung des Organismus für Wochen und Monate gewährleisten.

Die Biosynthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen umfaßt vier Schritte:

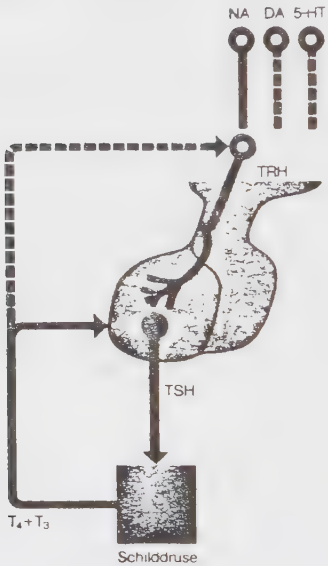
1) Aktiver Transport von Jodid in die Schilddrüse,

2) Oxidation vonJodid und Jodierung von Tyrosilresten im Thyreoglobulin des Kolloids durch die oxidierte Form des Jods unter Bildung hormonell inaktiver Jodtyrosine,

3) Kupplung der Jodtyrosine unter Bildung der Jodthyronine Thyroxin und Trijodthyronin, wobei die so entstandenen Hormone durch Peptidbildung im Thyreoglobulin haften.

4) Bei der Freisetzung der Hormone wird das Thyreoglobulin des Kolloids durch Endozytose wieder in die Schilddrüsenzelle aufgenommen, durch lysosomale Proteasen und Peptidasen hydrolysiert, wobei freie jodierte Aminosäuren entstehen, von denen die Jodtyrosine intrathyreoidal dejodiert, während die Jodthyronine ins Blut abgegeben werden

Steuerungsmechanismen der TSH-Sekretion



NA: Noradrenalin DA: Dopamin
5-HT: Serotonin

Abb. 1

(Sandorama 4/1980, Sandoz AG, Basel)

b. Schilddrüsenhormone im Blut

Im zirkulierenden Blut werden Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) an Transporteiweißkörper gebunden. Als Transportproteine stehen beim Menschen das thyroxinbindende Globulin (TBG), das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) und das thyroxinbindende Albumin (TBA) zur Verfügung, wobei dem TBG die größte Bedeutung zukommt. Die Gesamt-T_4-Konzentration im Serum liegt zwischen 5,5 - 13,5 µg/dl (radioimmunologische Bestimmung), wobei es mit zunehmendem Lebensalter zu einem leichten, nicht signifikanten Konzentrationsabfall kommt. Nur etwa 0,03 % des Gesamt-T_4 liegen als freies, nicht gebundenes T_4 (FT_4) vor, was einer absoluten freien Hormonkonzentration von 1,65 - 4,05 ng/dl entspricht. Nur die freien Hormonanteile sind in der Lage, in die Körperzelle einzudringen und stoffwechselfördernd wirksam zu werden. T_3 kommt im Serum in einer wesentlich geringeren Konzentration von nur etwa 1/50 der T_4-Konzentration vor.

Die Bindung des T_3 an die Transportproteine des Serums ist schwächer, so daß etwa 0,2 % des T_3 als freies T_3 (FT_3) vorliegen. Die Gesamt-T_3-Konzentrationen im Serum liegen zwischen 80 - 200 ng/dl (radioimmunologische Bestimmung). Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einem physiologischen Abfall der Gesamt-T_3-Konzentrationen im Serum, der auf einen Rückgang der peripheren T_4/T_3-Konversion zurückzuführen ist.

Die im Alter erhöht gemessenen reverse-T_3-Serumkonzentrationen deuten auf einen "Shift" der T_4 zu T_3-Konversion zugunsten des Stoffwechsel-inaktiven r-T_3 hin. Die Bedeutung dieses "Shift-

Mechanismus" ist noch nicht bekannt. Da die Konzentrationen der Bindungsproteine im höheren Lebensalter nicht abfallen, kann eine Änderung der Bindungsverhältnisse als Usache für den Abfall der Gesamthormonkonzentrationen ausgeschlossen werden.

c. Produktionsraten der Schilddrüsenhormone

Die tägliche Produktionsrate für Thyroxin beträgt etwa 90 µg, die von Trijodthyronin etwa 30 µg. Thyroxin wird allein von der Schilddrüse sezerniert, die Entstehung von T_3 ist weitaus komplexer. Zwei Drittel der täglich produzierten T_3-Menge, also etwa 20 µg, entstehen in den peripheren Geweben aus der Dejodierung von T_4 (sog. T_4 zu T_3-Konversion), etwa ein Sechstel möglicherweise aus der intrathyreoidalen Konversion von T_4 zu T_3, und lediglich ein weiteres Sechstel, also 5 µg, wären dann der Hydrolyse von Thyreoglobulin zuzuschreiben. Von den extrathyreoidal im Organismus vorhandenen Hormonmengen (sog. extrathyreoidaler Pool) befinden sich nur 15 % des T_3, aber 50 % des T_4 extrazellulär. T_3 ist also im Gegensatz zu T_4 vorwiegend intrazellulär lokalisiert. Die Unterschiede zwischen beiden Hormonen hinsichtlich ihrer Stoffwechselkinetik sind teilweise für ihre stark differierende biologische Wirkung verantwortlich. T_3 ist wesentlich (etwa 7fach) schwächer an die Transportproteine des Serums gebunden und weist demzufolge einen weit schnelleren Umsatz in den peripheren Geweben als Thyroxin auf.

Da etwa zwei Drittel des täglich gebildeten T_3 aus der peripheren Konversion von T_4 entstehen, wobei etwa 40 % der täglich gebildeten T_4-Menge zu T_3 dejodiert wird, und da weiterhin T_3 2- bis 5fach stärker stoffwechselaktiv ist, läßt sich abschätzen, daß der überwiegende Teil, wenn nicht die gesamte biologische Aktivität von T_4 seiner Konversion zu T_3 zuzuschreiben ist. In diesem Sinne wäre T_4 lediglich als Prohormon von T_3 aufzufassen. Allein der sehr kleine nicht proteingebundene freie Anteil der Schilddrüsenhormone im Plasma kann die Zellmembran passieren und bedingt damit die biologische Wirkung. Daher ist es verständlich, daß in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen die freien Hormonkonzentrationen, die radiochemisch direkt oder indirekt gemessen werden können, weit feinere Indikatoren für den Stoffwechselstatus darstellen als die Gesamthormonkonzentrationen.

d. Regulation der Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wird durch intra- und extrathyreoidale Mechanismen reguliert, die alle das Ziel haben, das metabolische Milieu des Organismus konstant zu halten. Die klassische Regelung durch negative Rückkoppelung mit dem Hypophysenvorderlappen spielt in dieser Hinsich sicherlich die wichtigste Rolle. Das klassische Konzept eines unabhängigen Regelkreises zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen wurde vor kurzem dahingehend erweitert, daß auch die Funktion des Hypothalamus in diesen Regelkreis mit einbezogen werden muß, so daß heute eine Hypothala-

mus-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsenachse im Mittelpunkt der Regulation steht. Das aus Hypothalamusextrakten isolierte und seit längerem synthetisierte Tripeptid Pyro-Gluamyl-Histidyl-Prolinamid stellt das Thyreotropin-Releasing-Hormone (TRH) dar, das die Synthese und Ausschüttung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. TSH fördert seinerseits alle bekannten Zwischenschritte der Schilddrüsenhormonsynthese und -freisetzung (Jodidaufnahme und -transport, organische Bindung von Jod, Kupplung von Thyreoglobulinproteolyse), darüber hinaus führt es zur Schilddrüsenhypertrophie und vermehrten Vaskularisierung der Drüse (Abb. 1).

Da alle TSH-Effekte an der Schilddrüse durch zyklisches AMP bzw. sein Dibutyrylderivat nachgeahmt werden können, steht heute fest, daß die TSH-Wirkung durch Stimulation der Adenylzyklase in der Plasmenmembran der Schilddrüsenzelle vermittelt wird. Ein Abfall der effektiven Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma und peripheren Geweben führt via negativer Rückkopplung zur Ausschüttung von TSH mit nachfolgender vermehrter Stimulation der Schilddrüse bis die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration ihren Sollwert wieder erreicht hat. Umgekehrt wird jeder Exzeß an kreisendem Hormon mit sofortigem Ausschüttungsstop von TSH beantwortet. Mit größter Wahrscheinlichkeit liegt die Schaltstelle, die die aktuelle Schilddrüsenhormonkonzentration überwacht, im Hypophysenvorderlappen selbst, so daß die Wechselwirkung zwischen Schilddrüsenhormon und TSH auf

hypophysärer und nicht auf hypothalamischer Ebene vermittelt wird. Obwohl die Effekte von exogen appliziertem RTH auf die Synthese und Freisetzung von TSH eindeutig sind, bleibt die physiologische Rolle des Releasing Hormons noch weitgehend unklar. Es wird vermutet, daß die Kapazität des Feedback-Mechanismus durch TRH moduliert wird. Die Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schilddrüsenerkrankungen ist jedoch durch das synthetische TRH erheblich bereichert und vereinfacht worden.

e. Metabolische Wirkung der Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone beeinflussen direkt oder im Zusammenspiel mit anderen Hormonen (Katecholamine, Wachstumshormon, Glukokortikoide, Glukagon) fast alle Stoffwechselvorgänge im Organismus. Eine normale Schilddrüsenfunktion ist unabdingbar für die Thermogenese sowie für Wachstum und Reifung der Organe und des Skeletts.

Trotz dieser Vielzahl an bekannten biochemischen Einflüssen ist der eigentliche Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone im Stoffwechsel nach wie vor unklar. Durch Arbeiten der letzten Jahre wird es mehr und mehr wahrscheinlich,daß der primäre Angriffspunkt von Schilddrüsenhormonen in ihren Effekten auf die Proteinsynthese zu suchen ist: Schilddrüsenhormone stimulieren die Proteinsynthese auf der Ebene der Transkription, bevor der Effekt auf den Sauerstoffverbrauch deutlich wird.

f. Wechselwirkungen zwichen Schilddrüse und Niere

Schilddrüsenhormone beeinflussen sowohl die Morphologie als auch die Funktion der Nieren. Sie sind für das Wachstum und die Entwicklung der Nieren erforderlich. Ein Schilddrüsenhormonmangel verursacht eine Abnahme des renalen Plasmaflusses, der glomerulären Filtrationsrate und der Urinkonzentration. Zusätzlich bewirken Schilddrüsenhormone Änderungen im Mineralstoffwechsel und in der Verteilung von Wasser und Elektroyten zwischen den Flüssigkeitskompartimenten des Körpers (5, 19).

Andererseits spielt die Niere eine wichtige Rolle im peripheren Stoffwechsel von Jod und im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone (6, 11, 19, 43). Die wichtigsten Stoffwechselschritte im peripheren Abbau der Schilddrüsenhormone sind Dejodierung, Konjugation mit Glucuronsäure und Sulfat, oxydative Desaminierung und Dekarboxylierung. Sie sind in den verschiedensten Körpergeweben nachgewiesen (Leber, Niere, Muskel, Herz, Gehirn und andere) (2, 8, 41). Während die Konjugation der phenolischen Hydoxylgruppen von T_4 und T_3 mit Glucuronsäure oder Sulfat hauptsächlich in der Leber erfolgt (42), sind in der Niere die oxydative Desaminierung und Dekarboxylierung der Alanin-Seitenkette die überwiegenden Stoffwechselschritte (2, 8). Obgleich der quantitative Anteil der verschiedenen Organe am peripheren Stoffwechsel von T_4 und T_3 nicht genau bekannt ist, haben die Leber und die Niere zusammen den größten Anteil an Metabolismus der Schilddrüsenhormone. Die Ausscheidung

der Metabolite erfolgt vorwiegend in der Galle und im Urin, dem entsprechend sind Leber und Nieren maßgebend für die Ausscheidung der Metabolite aber auch für ihren Abbau (11, 20, 21). Darüber hinaus vermag die Niere pro Gewichtseinheit mehr T_4, T_3 und Jodid zu speichern als andere extrathyreoidale Gewebe (45). Für das anorganische Jodid ist die Niere ohnehin das wichtigste Ausscheidungsorgan (2). Der größte Anteil des Jods im Urin besteht aus anorganischem Jodid, nur weniger als 10 % enthalten organisches Jod bestehend aus Schilddrüsenhormonen und deren Metabolite (19). Die Jodidausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration und partielle tubuläre Reabsorption (11, 19). Ein Teil des ausgeschiedenen Jodids entsteht unmittelbar durch Dejodierung von Jodthyroninen in der Niere (38). Die Jodid-Clearance ist linear korreliert zur Inulin-Clearance und unabhängig von der Plasmakonzentration, was darauf hinweist, daß die tubuläre Reabsorption passiv erfolgt (19, 23). Bei der Hyperthyreose ist die Jodid-Clearance gesteigert, bei der Hypothyreose erniedrigt (19).

Die Ausscheidung genuiner Schilddrüsenhormone im Urin beträgt bei gesunden Personen durchschnittlich 1 - 2 µg T_4/Tag und 1 - 2 µg T_3/Tag (14, 9). Es handelt sich offenbar nur um freies Hormon. Höhere Werte für die T_4- und T_3-Ausscheidung dürften auf methodische Fehler zurückzuführen sein (14, 9).

Die vielfältigen Beziehungen zwischen Niere und Schilddrüse machen es wahrscheinlich, daß sich Nierenkrankheiten auf die Funktion der Schilddrüse, den Abbau und die Ausscheidung ihrer Hormone aus-

wirken. Im folgenden soll anhand der Literatur und eigener Ergebnisse untersucht werden, wie sich die Parameter der Schilddrüsenfunktion bei Nierenerkrankungen verändern.

2. Funktionsparameter der Schilddrüse bei Erkrankungen der Niere

a. Akutes Nierenversagen

Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion beim akuten Nierenversagen sind spärlich und älteren Datums. Es wird darüber berichtet, daß bei akuter Niereninsuffizienz und bei einem akuten Schub einer chronischen Nephropathie das PBJ und die T_3-Bindung erniedrigt sind bzw. im unteren Normbereich liegen. Aus einem bisher unbekannten Grund scheinen die zirkulierenden Schilddrüsenhormone bei akuter Niereninsuffizienz weniger an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG) gebunden zu werden. Ein tiefer PBJ-Wert ist somit bei akuter Niereninsuffizienz kein Hinweis auf eine Hypothyreose (10).

b) Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom spielt bei differentialdiagnostischen Erwägungen über die Hypothyreose eine wichtige Rolle. Die blasse ödematöse Haut, Anämie, Herabsetzung des Grundumsatzes, Erhöhung der Cholesterinwerte, erniedrigte PB^{127}-J-Werte und Schilddrüsenhormonkonzentrationen lassen an eine Hypothyreose denken. Hinzu kommt, daß die Achillessehnenreflexzeit infolge von Elektrolytstörungen oder einer urämischen Neuropathie verlängert sein kann. Es ist daher verständlich, daß man früher

Patienten mit nephrotischem Syndrom für hypothyreot hielt und sie mit Schilddrüsenhormonen behandelte (28). Die meisten Untersucher stimmen jedoch jetzt darin überein, daß Nephrotiker zumindest klinisch euthyreot sind (9, 12, 15, 19, 36, 38). Die Schilddrüse ist in der Regel nicht vergrößert (36). Die von den verschiedensten Untersuchern erhobenen in vivo und in vitro Befunde bei nephrotischem Syndrom stimmen weitgehend überein und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (4, 9, 12, 14, 19, 35, 36, 38).

Die Thyroxin-bindende Kapazität, $PB^{127}J$ und Gesamt-Thyroxin liegen häufig im unteren Normbereich oder sind deutlich erniedrigt (9, 15, 19, 30, 35). Die Halbwertzeit für Thyroxin ist verlängert (35), der Pool des extrathyreoidalen Thyroxins erniedrigt, der Verteilungsraum des T_4 infolge des gesteigerten extrazellulären Flüssigkeitsvolumens vergrößert. Die T_4-Synthese verläuft normal, die T_4-Umsatzrate ist infolge der erheblichen Hormonverluste sogar gesteigert (30). Die Aufnahme von ^{131}J durch die Schilddrüse ist normal oder sogar leicht erhöht, die Reaktion der Schilddrüse im Suppressionstest und nach TSH-Gabe normal (30, 36). Für die bei nephrotischem Syndrom beobachteten niedrigen Gesamt-T_4-Spiegel im Serum sind die renalen Hormonverluste verantwortlich. Das Thyroxin wird überwiegend in Eiweiß-gebundener Form ausgeschieden (4, 9, 12, 14, 15, 35, 36). Zwischen dem Grad der Proteinurie und der Höhe der täglichen T_4-Ausscheidung im Urin und der TBG-Verluste im Urin besteht keine signifikante Korrelation (12, 15). Ebenso besteht keine

signifikante Korrelation zwichen T_4- und T_3-Ausscheidung im Urin und der TBG-Verluste im Urin (1). Die Höhe der T_4-Verluste hängt offenbar von individuellen Faktoren ab, die Art und Dauer der Nierenschädigung und die Höhe des Serum-T_4-Spiegels beinhalten (15). T_4-Verluste mit dem Urin von mehr als 100 µg T_4 täglich werden beschrieben (12). Die Gesamt-T_4- und Gesamt-T_3-Konzentrationen im Serum korrelieren jedoch nicht mit dem renalen Hormonverlust , sondern es besteht eine umgekehrte Korrelation mit dem Ausmaß der Nierenschädigung, d.h. mit dem Serum-Kreatinin (9). Somit ist es auch verständlich, daß beim nephrotischen Syndrom sowohl normale als auch erniedrigte Gesamt-T_4-Konzentrationen im Serum beschrieben werden (1, 12).

Die Bindungskapazität der Serum-Proteine für T_4 ist erniedrigt, das prozentuale freie T_4 leicht erhöht und die Konzentration an absolut freiem T_4 normal (1, 24, 36). Hierdurch wird die euthyreote Stoffwechsellage bei Patienten mit nephrotischem Syndrom aufrecht erhalten (1, 9, 15).

Die T_3-Serumkonzentrationen sind bei nephrotischem Syndrom mit eingeschränkter Nierenfunktion erniedrigt (1, 9, 12), das prozentuale freie T_3 ist zwar erhöht, das absolute freie T_3 jedoch signifikant erniedrigt (9). Die tägliche T_3-Ausscheidung im Urin ist leicht erniedrigt (9,17) oder leicht erhöht (1). Da T_3 im Gegensatz zu T_4 nicht an Thyroxin-bindendes Praealbumin

(TBPA) gebunden ist, kann aus der hohen T_4-Ausscheidung bei normaler T_3-Ausscheidung im Urin geschlossen werden, daß ein großer Teil des im Urin ausgeschiedenen T_4 an TBPA gebunden ist. Der Abfall der T_3-Serumkonzentrationen korreliert ebenso wie die der T_4-Serumkonzentrationen mit dem Ausmaß der Nierenschädigung und nicht mit der Proteinurie (9). Der T_3/T_4-Quotient im Serum fällt bei nephrotischem Syndrom ab, was auf eine Störung der peripheren Konversion von T_4 zu T_3 hinweist. Die rT_3-Konzentrationen im Serum sind jedoch normal (12). Die TBG-Serumkonzentrationen sind nur bei sehr hohen Proteinverlusten im Urin erniedrigt (1,12). Die täglichen TBG-Verluste durch den Urin betragen 0,2 bis 4 mg (1,12), das sind 1 bis 24 % der normalen TBG-Produktion (12). Diese Verluste können offenbar bei der Mehrzahl der Patienten kompensiert werden.

Die TSH-Serumkonzentrationen liegen im Normbereich (1, 12). An Ratten mit experimentell erzeugter Proteinurie konnte gezeigt werden, daß bovines TSH nach i.v. Injektion von der geschädigten Niere rasch ausgeschieden wird (18).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei nephrotischem Syndrom der Funktionszustand der Schilddrüse im allgemeinen normal ist, obgleich die Gesamt-Hormonkonzentrationen z.T. erniedrigt sind. Trotz erheblicher und lang andeuernder Hormonverluste im Urin wird die euthyreote Stoffwechsellage solange gewährleistet, wie sich die Konzentration des freien T_4 in normalen Grenzen hält.

c. Chronische Niereninsuffizienz ohne Nephrose

Während sich die ersten Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion und den Metabolismus der Schilddrüsenhormone bei primären Nierenerkrankungen fast ausschließlich mit dem nephrotischen Syndrom befaßten, hat sich in den letzten Jahren das Interesse angesichts der wachsenden Zahl der Dialysepatienten auch der chronischen Niereninsuffizienz und der Urämie zugewandt. Zahlreiche Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen wurden inzwischen publiziert. Dies kann dadurch erklärt werden, daß ein heterogenes Krankengut mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Nierenerkrankung untersucht wurde und daß differente Untersuchungsmethoden angewandt wurden. Ein weiteres Problem liegt in der Wahl der Kontroll- bzw. Bezugspersonen.

Jodstoffwechsel

Die Ausscheidung von Jodid ist deutlich herabgesetzt, die Konzentration des Jodid im Plasma sowie der Jodid-Pool steigen mit zunehmender Niereninsuffizienz an (3, 23). Hierbei spielt aber auch die Höhe der täglichen Jodidzufuhr mit der Nahrung und auch eine eventuell vorausgegangene Kontrastdarstellung der Nieren eine Rolle. Obwohl die Jodidaufnahme durch die Schilddrüse gesteigert ist (23) hält sich die Hormonsynthese in Grenzen. Da die meisten Patienten klinisch euthyreot sind, wird ein "non hormonal thyroid iodine leak" postuliert (3), um die verminderte Umwandlung des vermehrt durch die Schilddrüse aufgenommenen Jods zu Schilddrüsenhormonen zu erklären.

Unter Hämodialyse normalisieren sich dieAufnahmewerte der Schilddrüse für Jodid (27). Der Jodgehalt der Schilddrüse bleibt jedoch in den meisten Fällen hoch (36). Die Jodidwerte im Plasma wechseln je nach Schwere der Erkrankung und Art der Dialyse. Es können aber auch ausreichende Mengen an Jodid auf extrarenalem Wege ausgeschieden werden, im Stuhl, im Speichel und im Schweiß (23, 31).

Schilddrüsenhormon- und TSH-Serumkonzentrationen

Auch die Mitteilung über die Schilddrüsenhormonkonzentrationen und TSH-Konzentrationen im Serum bei chronischer Niereninsuffizienz unter konservativer Therapie und chronischer Hämodialyse weisen erhebliche Diskrepanzen auf (7, 13, 16, 22, 25, 29, 33, 34, 39, 40, 44). Aus diesem Grunde haben wir bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne nephrotischem Syndrom die Gesamt- und freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen bestimmt und TRH-Teste durchgeführt. Dabei wurden die Patienten entsprechend dem Schweregrad der Niereninsuffizienz in drei Gruppen eingeteilt (s. Tab. 1, S.11, Gruppe I-III). Zusätzlich wurden Patienten unter chronischer Hämodialyse untersucht, wobei die Differenzierung nach der Therapiedauer erfolgte (Tab. 1, S. 11, Gruppe IV-VI). Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion fallen das Gesamt-T_4, das absolut freie T_4 und die Indices für das freie Thyroxin (T_4/TBK-Quotient, T_4/TBG-Quotient) ab. Die TBG-Serumkonzentrationen bleiben unverändert (Abb. 2 - 10).

Unter Hämodialyse steigen die Gesamt- und freien Hormonkonzentrationen zunächst wieder an, um dann mit zunehmender Dialysedauer wieder abzufallen. Der Abfall des T_4/TBK-Quotienten ist wiederum signifikant. Alle genannten Parameter verbleiben jedoch im Normbereich (Abb.2 - 10) . Die basalen TSH-Konzentrationen liegen bei allen Patienten im Normbereich, der maximale Anstieg nach 400 µg TRH i.v. erfolgt innerhalb von 30 - 60 Min. nach Injektion. Unter Hämodialyse ist das Delta-$TSH_{max.}$ (Differenz zwischen maximaler TSH-Konzentration nach TRH-Gabe und dem basalen TSH) im Vergleich zu den Kontrollgruppen und zur Gruppe I mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erniedrigt, der Abfall ist unter langdauernder Dialysebehandlung signifikant (Abb.11 - 12).

Die Gesamt-T_3-Serumkonzentrationen sind in allen Gruppen gegenüber einer jungen gesunden Kontrollgruppe zwar signifikant erniedrigt, aber weder mit zunehmender Niereninsuffizienz noch unter chronischer Hämodialysebehandlung kommt es zu einer weiteren signifikanten Änderung (Abb. 9, 13-14). Auch die Anstiege der T_3-Serumkonzentrationen im TRH-Test (Delta $T_{3max.}$) unterscheiden sich in keiner der untersuchten Gruppen (Abb. 13). Diese Befunde deuten auf ein normales Sekretionsverhalten der Schilddrüse hin. Die rT_3-Serumkonzentrationen weisen ebenfalls keinerlei signifikante Änderungen auf.

T_4 µg/dl

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	9	8	7	14	14	9	10
Mittel	7,47	8,24	5,70	8,56	6,02	6,00	8,90	7,62
S	±2,12	±2,16	±2,49	±3,09	±2,07	±17,9	±2,46	±1,59

MAQ_{zw}: 15,59 $\hat{F}$= 3,268 signifikante Unterschiede
MAQ_{in}: 4,77 $p < 0,01$

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	0,55	2,79	0,97	2,42	2,56	1,93	0,02
2	n.s.	-	5,71	0,08	5,63	5,84	0,42	0,38
3	n.s.	0,05	-	6,39	0,11	0,08	9,13	3,43
4	n.s.	n.s.	0,05	-	6,29	6,49	0,10	0,76
5	n.s.	0,05	n.s.	0,05	-	2,35	9,55	3,12
6	n.s.	0,05	n.s.	0,05		-	9,82	3,28
K1	n.s.	n.s.	0,01	n.s.	0,01	0,01	-	1,64
K2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-

Abb. 2

r T_3 ng/ml

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	8	7	7	6	7	7	10	10
Mittel	0,26	0,10	0,14	0,19	0,20	0,21	0,24	0,21
S	±0,18	±0,03	±0,03	±0,07	±0,14	±0,04	±0,03	±0,04

MAQ_{zw}: 0,02018 $\hat{F}$= 2,53 signifikante Unterschiede
MAQ_{in}: 0,00798 $p < 0,05$

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	12,16	6,56	2,18	1,67	1,03	0,25	1,64
2	0,001	-	0,81	3,28	4,51	5,73	10,11	5,91
3	0,05	n.s.	-	0,90	1,50	2,24	4,87	2,12
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,05	0,24	1,17	0,14
5	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	-	0,07	0,77	0,02
6	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,34	2,74
K1	n.s.	0,01	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,68
K2	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-

Abb. 3

TBK

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	9	8	7	14	14	9	10
Mittel	0,86	0,93	1,05	0,99	1,06	1,10	0,85	1,09
S	±0,14	±0,19	±0,07	±0,12	±0,14	±0,16	±0,12	±0,09

MAQ_{zw}: 0,0872 $\hat{F}$= 4,746 signifikante
MAQ_{in}: 0,0184 p< 0,001 Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1		1,09	8,76	4,03	11,58	11,00	0,04	13,05
2	n.s.	-	3,79	1,06	5,07	4,69	1,52	6,46
3	0,01	n.s.	-	0,68	0,01	0,01	9,89	0,22
4	0,05	n.s.	n.s.	-	0,91	0,77	4,78	1,73
5	0,01	0,05	n.s.	n.s.	-	0,01	13,06	0,25
6	0,01	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	-	12,45	0,34
K1	n.s.	n.s.	0,01	0,05	0,001	0,001	-	14,50
K2	0,001	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,001	-

Abb. 4

T_4/TBK

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	9	8	7	14	14	9	10
Mittel	8,96	9,24	5,39	8,57	5,77	5,83	10,50	6,97
S	±3,15	±2,86	±2,29	±2,99	±1,98	±1,73	± 3,05	±1,69

MAQ_{zw}: 36,67 $\hat{F}$= 6,207 signifikante
MAQ_{in}: 5,91 p< 0,001 Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	0,06	9,12	0,10	9,40	8,99	1,95	3,18
2	n.s.	-	10,63	0,30	11,16	10,70	1,32	4,15
3	0,01	0,01	-	6,37	0,13	0,18	19,14	1,87
4	n.s.	n.s.	0,05	-	6,16	5,85	2,65	1,78
5	0,01	0,01	n.s.	0,05	-	0,01	21,23	1,41
6	0,01	0,01	n.s.	0,05	n.s.	-	20,61	1,24
K1	n.s.	n.s.	0,001	n.s.	0,001	0,001	-	10,34
K2	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	-

Abb. 5

F T_4 ng/dl

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	9	9	8	14	15	9	10
Mittel	1,77	1,38	1,15	1,48	1,21	1,33	1,46	1,59
S	±0,44	±0,34	±0,66	±0,37	±0,29	±0,37	±0,23	±0,21

MAQ_{zw}: 0,4025 $\hat{F}$= 2,818 signifikante
MAQ_{in}: 0,1428 $p < 0,05$ Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	4,82	11,85	2,41	12,01	7,63	2,98	1,01
2	0,05	-	1,56	0,33	1,09	0,09	0,22	1,55
3	0,001	n.s.	-	3,19	0,11	1,18	2,94	6,38
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	2,69	0,88	0,01	0,38
5	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,72	2,43	6,04
6	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,69	2,96
K1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,59
K2	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	-

Abb. 6

T_4/TBG

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	9	8	7	14	14	9	10
Mittel	6,53	7,27	3,80	7,55	4,96	4,28	6,9	4,95
S	±3,60	±1,85	±1,68	±3,23	±2,22	±1,83	±2,24	±1,37

MAQ_{zw}: 19,149 $\hat{F}$= 3,638 signifikante
MAQ_{in}: 5,263 $p < 0,01$ Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	0,45	6,03	0,77	2,59	5,27	0,09	2,26
2	n.s.	-	9,68	0,05	5,55	9,25	0,14	4,83
3	0,05	0,01	-	9,97	1,30	0,23	7,57	1,12
4	n.s.	n.s.	0,01	-	5,95	9,44	0,35	5,28
5	n.s.	0,05	n.s.	0,05	-	0,60	3,80	0,01
6	0,05	0,01	n.s.	0,01	n.s.	-	6,93	0,49
K1	n.s.	n.s.	0,01	n.s.	n.s.	0,01	-	3,31
K2	n.s.	0,05	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	-

Abb. 7

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2

TBG mg/dl

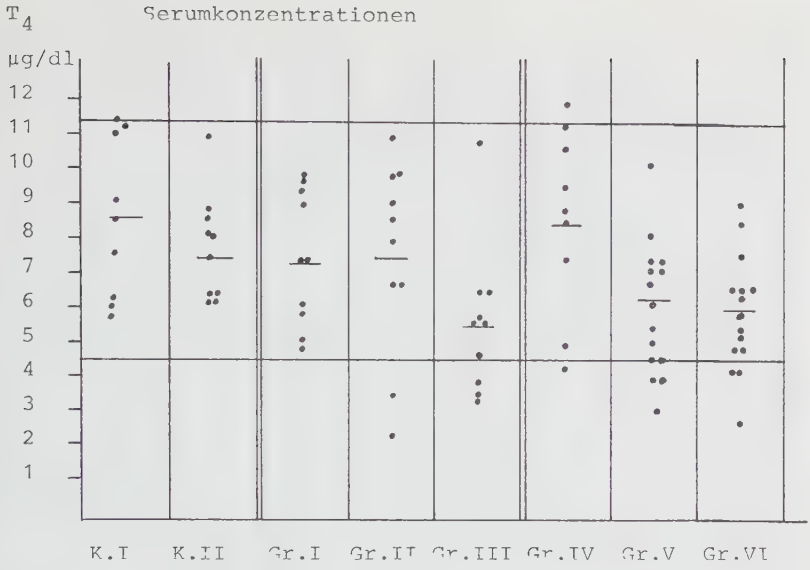
n	9	9	9	8	14	15	9	10
Mittel	1,46	1,31	1,50	1,12	1,35	1,49	1,33	1,57
S	±0,83	±0,32	±0,46	±0,30	±0,50	±0,36	±0,32	±0,22

MAQ_{zw}: 0,1883
MAQ_{in}: 0,2079

$\hat{F}$= 0,906

kein signifikanter Unterschied

Abb. 8


T4 Serumkonzentrationen
µg/dl
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
K.I
K.II
Gr.I
Gr.II
Gr.III
Gr.IV
Gr.V
Gr.VI

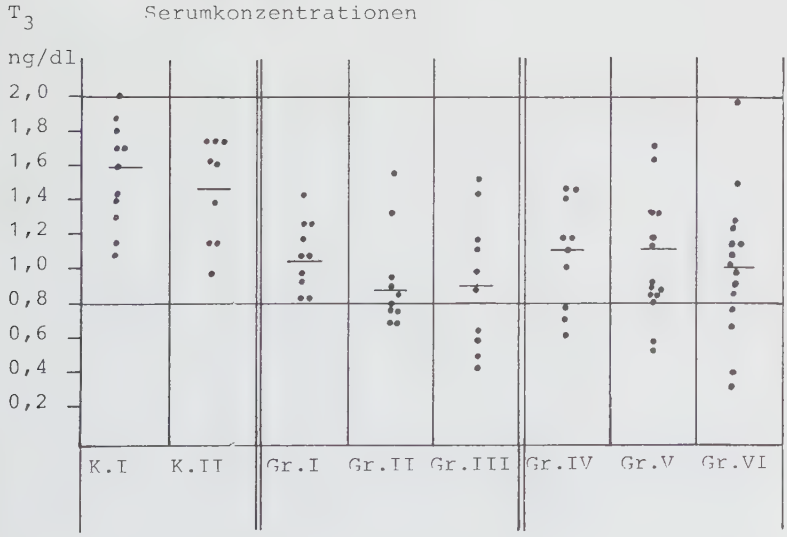

T3 Serumkonzentrationen
ng/dl
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
K.I
K.II
Gr.I
Gr.II
Gr.III
Gr.IV
Gr.V
Gr.VI

Abb. 9

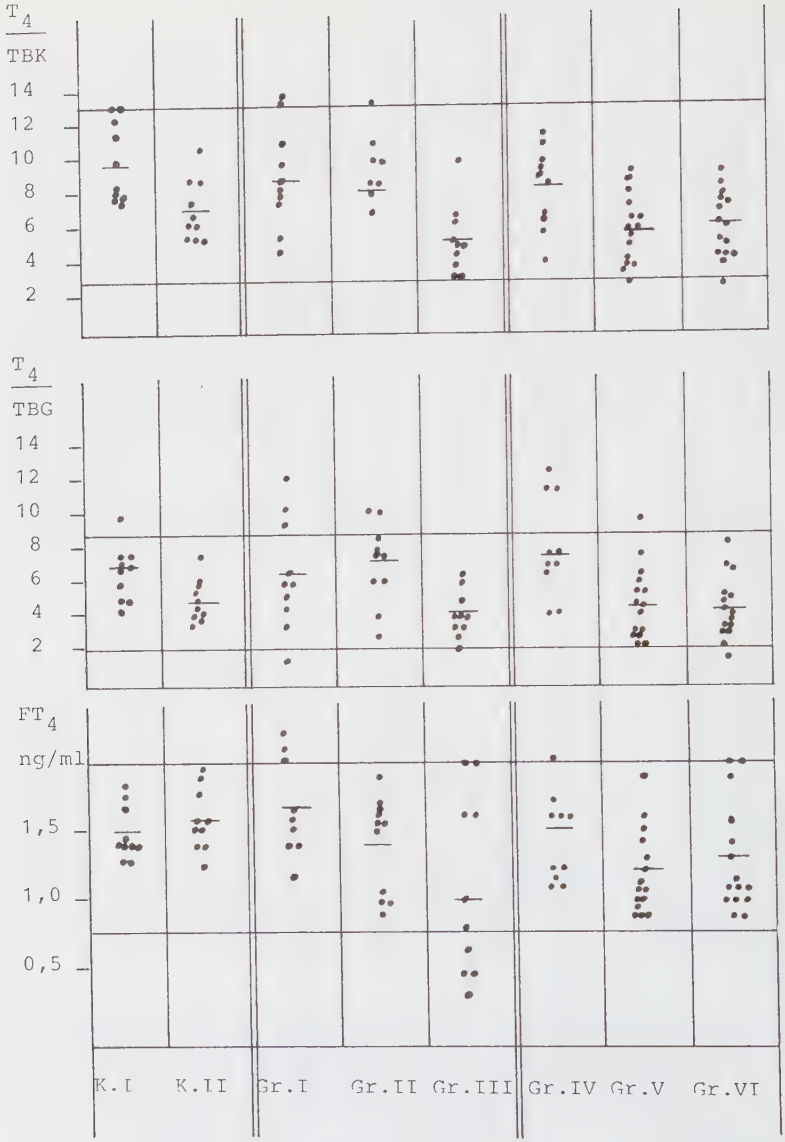


Abb. 10 Parameter für freies T_4

TSH-Verlauf µE/ml

Gruppe	Anzahl	Zeit:	0	30'	60'	90'	120'	180'
1	8	m	1,42	7,29	6,63	6,04	3,35	2,10
		S	±1,23	±5,27	±6,62	±6,16	±3,23	±1,92
2	9	m	1,93	5,21	6,34	5,08	3,87	2,27
		S	±1,44	±3,21	±4,75	±4,00	±3,25	±1,71
3	9	m	1,60	6,65	8,70	7,20	4,80	4,11
		S	±1,21	±6,08	±4,25	±4,60	±3,53	±2,16
4	8	m	1,29	4,50	5,04	4,20	3,13	2,49
		S	±0,70	±3,44	±3,34	±3,01	±2,79	±2,27
5	14	m	1,09	4,39	3,36	3,48	2,84	2,13
		S	±0,60	±2,16	±2,43	±2,00	±1,96	±1,66
6	15	m	2,00	3,50	4,20	3,40	3,15	2,30
		S	±1,48	±2,80	±2,52	±1,93	±2,11	±1,58
K1	9	m	2,00	9,70	11,40	9,20	4,30	1,20
		S	±1,23	±5,71	±8,07	±5,51	±5,83	±0,65
K2	10	m	1,32	9,76	8,56	6,79	2,90	1,03
		S	±0,51	±2,44	±1,91	±1,17	±1,13	±0,35

Maximaler TSH-Anstieg, Differenz zum Ausgangswert, µE/ml

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	8	9	9	8	14	15	9	10
Mittel	7,15	4,81	7,58	4,21	3,73	2,47	11,59	8,57
S	±6,37	±3,77	±4,66	±3,08	±2,30	±2,70	± 5,65	±2,34

Maximaler TSH-Anstieg, Quotient zum Ausgangswert

n	7	9	9	8	14	15	9	10
Mittel	5,71	4,25	7,64	5,03	5,07	3,41	9,69	8,58
S	±3,72	±2,29	±6,29	±3,86	±2,13	±2,71	±6,98	±4,33

Abb. 11

Max. TSE-Anstieg, Differenz zum Ausgangswert

Varianzanalyse

$MAQ_{zwischen}$ = 96,61 $\hat{F}$ = 6,419 signifikante Unterschiede:

$MAQ_{innerhalb}$ = 15,05 $p < 0,001$

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	1,54	0,05	2,31	3,96	7,59	5,54	0,59
2	n.s.	-	2,30	0,10	0,43	2,04	13,73	4,43
3	n.s.	n.s.	-	3,21	5,41	9,77	4,80	0,30
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,08	1,04	15,34	5,61
5	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	-	0,76	22,49	9,06
6	0,01	n.s.	0,01	n.s.	n.s.	-	31,07	14,80
K1	0,05	0,001	0,05	0,001	0,001	0,001	-	2,88
K2	n.s.	0,01	n.s.	0,05	0,01	0,001	n.s.	-

$\hat{F} = MAQ_{zw}/MAQ_{in}$: rechts oben

Signifikanzniveau: links unten

Max. TSE-Anstieg, Quotient zum Ausgangswert

Varianzanalyse

$MAQ_{zwischen}$ = 51,69 $\hat{F}$ = 2,98 signifikante Unterschiede:

$MAQ_{innerhalb}$ = 17,34 $p < 0,01$

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
1	-	0,49	0,85	0,01	0,11	1,46	3,58	1,95
2	n.s.	-	3,00	0,15	0,21	0,23	7,68	5,13
3	n.s.	n.s.	-	1,67	2,10	5,83	1,08	0,24
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,01	0,79	5,29	3,23
5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	1,15	6,73	4,15
6	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	-	12,78	9,26
K1	n.s.	0,01	n.s.	0,05	0,05	0,001	-	0,33
K2	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	0,05	0,01	n.s.	-

Abb. 11

Veränderung gegenüber Ausgangswert

TSH µE/ml

Gruppe	Anzahl		30'	60'	90'	120'	180'
1	8	m	± 5,87	± 5,21	± 4,62	± 1,93	± 0,68
		s	± 5,25	± 6,55	± 5,92	± 2,96	± 2,07
		$\hat{t}$	3,16	2,25	2,21	1,85	0,93
		p <	0,05	0,10	0,10	n.s.	n.s.
2	9	m	± 3,29	± 4,41	± 3,16	± 1,94	± 0,34
		s	± 2,26	± 3,72	± 3,04	± 3,03	± 1,95
		$\hat{t}$	4,37	3,56	3,12	1,93	0,53
		p <	0,01	0,01	0,05	0,10	n.s.
3	9	m	± 5,06	± 7,09	± 5,59	± 3,23	± 2,51
		s	± 6,00	± 3,58	± 3,98	± 2,49	± 1,39
		$\hat{t}$	2,53	5,95	4,21	3,90	5,41
		p <	0,05	0,001	0,01	0,01	0,001
4	8	m	± 3,21	± 3,76	± 2,92	± 1,84	± 1,20
		s	± 3,55	± 3,27	± 2,91	± 2,57	± 2,14
		$\hat{t}$	2,56	3,25	2,83	2,03	1,58
		p <	0,05	0,05	0,05	0,10	n.s.
5	14	m	± 3,30	± 2,27	± 2,38	± 1,75	± 1,04
		s	± 2,26	± 2,44	± 2,05	± 3,17	± 1,77
		$\hat{t}$	5,46	3,49	4,35	3,02	2,19
		p <	0,001	0,01	0,001	0,01	0,05
6	15	m	± 1,50	± 2,26	± 1,43	± 1,18	± 0,29
		s	± 3,11	± 2,83	± 1,88	± 2,36	± 1,84
		$\hat{t}$	1,87	3,09	2,95	1,94	0,61
		p <	0,10	0,01	0,05	0,10	n.s.
K1	9	m	± 7,73	± 9,43	± 7,20	± 2,34	-0,77
		s	± 5,39	± 7,95	± 5,91	± 6,41	± 1,65
		$\hat{t}$	4,30	3,56	3,66	1,09	1,39
		p <	0,01	0,01	0,01	n.s.	n.s.
K2	10	m	± 8,44	± 7,24	± 5,47	± 1,58	-0,29
		s	± 2,46	± 2,11	± 1,20	± 1,18	± 0,49
		$\hat{t}$	10,84	10,87	14,43	4,23	1,91
		p <	0,001	0,001	0,001	0,01	n.s.

Abb. 12

Verlauf T_3 ng/ml

Gruppe	Anzahl	Zeit:	0	120'	180'
1	9	m	1,05	1,58	1,40
		S	±0,22	±0,56	±0,54
2	8	m	0,96	1,30	1,31
		S	±0,32	±0,52	±0,47
3	9	m	0,90	1,29	1,26
		S	±0,39	±0,46	±0,40
4	7	m	1,16	1,38	1,40
		S	±0,39	±0,44	±0,48
5	14	m	1,09	1,36	1,29
		S	±0,36	±0,59	±0,50
6	13	m	1,00	1,41	1,22
		S	±0,47	±0,43	±0,58
K1	9	m	1,60	2,07	2,09
		S	±0,35	±0,49	±0,54
K2	10	m	1,47	1,99	1,81
		S	±0,29	±0,32	±0,28

Maximaler T_3-Anstieg, Differenz zum Ausgangswert, ng/ml

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1	K2
n	9	8	9	7	14	13	9	10
Mittel	0,59	0,45	0,55	0,31	0,32	0,48	0,64	0,52
S	±0,62	±0,34	±0,31	±0,42	±0,36	±0,40	±0,55	±0,18

MAQ_{zw}: 0,1361 $\hat{F}$= 0,802

MAQ_{in}: 0,1698 kein signifikanter Unterschied

Maximaler T_3-Anstieg, Quotient zum Ausgangswert

n	9	8	9	7	14	12	9	10
Mittel	1,63	1,49	1,78	1,34	1,30	1,44	1,44	1,37
S	±0,73	±0,37	±0,68	±0,43	±0,34	±0,34	±0,46	±0,15

MAQ_{zw} : 0,2434 $\hat{F}$= 1,158

MAQ_{in} : 0,2102 kein signifikanter Unterschied

Abb. 13

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

T_3 ng/ml

Gruppe	Anzahl		120'	180'
1	9	m s	± 0,53 ± 0,65	± 0,35 ± 0,57
		$\hat{t}$ p<	2,44 0,05	1,84 n.s.
2	8	m s	± 0,34 ± 0,28	± 0,36 ± 0,34
		$\hat{t}$ p<	3,50 0,01	3,00 0,05
3	9	m s	± 0,40 ± 0,20	± 0,36 ± 0,45
		$\hat{t}$ p<	5,91 0,001	2,43 0,05
4	7	m s	± 0,22 ± 0,33	± 0,25 ± 0,46
		$\hat{t}$ p<	1,79 n.s.	1,44 n.s.

Gruppe	Anzahl		120'	180'
5	14	m s	± 0,27 ± 0,39	± 0,20 ± 0,33
		$\hat{t}$ p<	2,59 0,05	2,23 0,05
6	13	m s	± 0,40 ± 0,43	± 0,21 ± 0,19
		$\hat{t}$ p<	3,35 0,01	4,08 0,01
K1	9	m S	± 0,47 ± 0,60	± 0,49 ± 0,44
		$\hat{t}$ p<	2,33 0,05	3,35 0,01
K2	10	m S	± 0,52 ± 0,18	± 0,34 ± 0,14
		$\hat{t}$ p<	9,07 0,001	7,52 0,001

Abb. 14

3. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die von uns gemessenen Parameter der Schilddrüsenfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz ohne Nephrose sowohl unter konservativer Therapie als auch unter chronischer Hämodialyse im Mittelwert im Normalbereich liegen. Im Einzelfall können jedoch erniedrigte Schilddrüsenhormonkonzentrationen gemessen werden bei normalen basalen TSH-Konzentrationen und normalem Ausfall der TRH-Teste, wodurch anscheinend eine euthyreote Stoffwechsellage belegt wird. Bei diesen Patienten wird aber auch eine abnorme Regulation der TSH-Sekretion diskutiert, deren Ursache bislang noch rein spekulativ ist und durch die eine subklinische Hypothyreose laborchemisch verschleiert werden könnte (16).

4. Literatur

1) Afrasiabi, M. A., N.D. Vaziri, G. Gwinup, D.M. Mays, C.H. Barton, R.L. Ness, L.J. Valenta: Thyroid function studies in the nephrotic syndrome. Ann. Intern. Med. 90(1979)335

2) Albright, E.C., K. Tomita, F.C. Larson: In vitro metabolism of triiodothyronine. Endocrinology 64(1959)208-214

3) Beckers, C., C.V.Y. de Strihou, E. Coche, R. Troch, P. Malvaux: Iodine metabolism in severe renal insufficiency. I. Clin. Endocr. 29(1969)293

4) Börner, E., K. Kammenhuber, H.P. Meissner: Renaler Thyroxinverlust bei nephrotischem Syndrom. Klin. Wsch. 48(1970)1320

5) Bradley, S.E., F. Stephan, J.B. Coelho, P. Reville: The thyroid and the kidney. Kidney International, Vol 6(1974)346

6) Bricker, N.S., Ch.J. Hlad: Observations on the mechanism of the renal clearance of J^{131}. J. Clin. Invest. 34(1955)1057

7) Dandona, Pl, D. Newton, M.M. Platts: Long-term haemodialysis and thyroid function. Brit. Med. J. 1(1977)134

8) Etting, N., S.B. Barker: Metabolism of thyroxine during prolonged kidney cortex incubation. Endocinology 64(1959)753

9) Finucane, J.F., R.S. Griffiths, E.G. Black, C.L. Hall: Effects of chronic renal disease on thyroid hormone metabolism. Acta Endocr. 84(1977)750

10) Frankhauser, S., D. Huber, H. Studer: Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Schweiz. med. Wsch. 98(1968)698

11) Galton, V.A., R. Pizz-Rivers: Thyroid-hormone metabolism in the kidney. Biochem. J. 72(1959)314

12) Gavin, L.A., F.A. McMahon, J.N. Castle, R.R. Cavalieri: Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. J. Clin. Endocr. Metab. 46(1978) 125

13) Gonzalez-Bazena, D., A.J. Kastin, D.S. Schalch, M. Torres-Zamora, E. Perez-Pasten, A. Kato, A.V. Schally: Response to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men. J. Clin. Endocr. Metab. 36(1973)117

14) Habermann, J., K. Horn, G. Ulbrecht, P.C. Sriba: Simultane radioimmunologische Bestimmung von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) im Urin. J. Clin. Chen. Clin. Biochem. Vol 14(1976)595

15) Herrmann, J., J. Bahlmann, H.L. Krüskemper: Das Verhalten des Thyroxins sowie des Thyroxinbindenden Globulins im Serum und Urin von Patienten mit renalen Thyroxinverlusten infolge Nephrotischen Syndroms unterschiedlicher Genese. Acta Endocr. (Kbh.) 69(1972)13

16) Hershman, J.M., L.G. Krugman, J.D. Kopple, A.W. Reed, M. Azukizawa, J.H. Shinaberger: Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialyse: Unexplained low serum thyroxine concentration. Metabolism Vol. 27(1978) 755

17) Hüfner, M., R.D. Hesch: Tri-Iodothyronine, determinations in urine. LancetI(1973)101

18) Iff, H.W., H. Studer: Passage of pituitary hormones through the nephrotic rad kidney and its possible biological significance. Experientia 25(1969)1151

19) Katz, A.I., D.S. Emmanouel, M.D. Lindheimer: Thyroid hormone and the kidney. Nephron 15 (1975)223

20) Klein, E.: Der normale und pathologische Umsatz von Schilddrüsenhormonen in der Körperperipherie. Klin. Wschr. 40(1962)3

21) Klein, E.: Umsatz und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone. In: Schilddrüsenhormone und Körperperipherie. Springer, Berlin 1964

22) Kohlendorf, K., BB. Moller, P. Rogowski: The influence of chronic renal failure on serum and rinary thyroid hormone levels. Acta Endocr. 89(1978)80

23) Koutras, D.A., S.G. Marketos, G.A. Rigopoulos, B. Malamos: Iodine metabolism in chronic renal insufficiency, Nephron 9(1972)55

24) Liewendahl, V., B.A. Lamberg: Free thyroxine in serum and its use in clincal diagnosis. Acta Endocr. (Kbh.) 61(1969)343

25) Lim, S.V., V.S. Fang, A.I. Katz, S. Refetoff: Thyroid disfunction in chronic renal failure. J. Clin. Invest. 60(1977)522

26) Lim, V.S., V.S. Fang, S. Refetoff, A.I. Katz: T_3-hypothyreoidism in uremia. Abstract, 7th Meet. Americ. Soc. Nephrology 1974, p. 52

27) Lindsay. R.M., L.T. Boyle, R.G. Luke, A.C. Kennedy: The endocrine status of the regular dialysis patient. Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 5(1969)230

28) Liu, S.H.: The effect of thyroid medication in nephrosis. Arch. intern. Med. 40(1927)73

29) Neuhaus, K., G. Baumann, A. Walser, H. Thölen: Serum thyroxine and thyroxine-binding proteins in chronic renal failure without nephrosis. J. Clin. Endocr. Metab. 41(1975)395

30) Oberdisse, K., E. Klein, D. Reinwein: Die Krankheiten der Schilddrüse. G. Thieme Verlag 1980

31) Oddie, Th., W.J. Flanigan, D.A. Fisher: Jodine thyroxine metabolism in anephric patients receiving chronic peritonical dialysis. J. Clin. Endocr. Metab. 31(1970)277

32) Pittman, C.S., M.W. Buch, J.B. Chambers fr.: Urinary metabolites of ^{14}C-labeled thyroxine in man. J. clin. Invest. 51(1972)1759

33) Pokry, N., S. Epstein, S. Hendricks, B. Pimstone: Thyrotrophin response to intravenous thyrothrophin-releasing hormone in patients with hepatic and renal disease. Horm. Metab. Res. 6(1974)132

34) Ramirez, G,, W. O'Neill, W. Jubiz, H.A. Bloomer: Thyroid dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. Ann. Int. Med. 84(1976)672

35) Rasmussen, H., B. Rapp: Thyroxine metabolism in in the nephrotic syndroms. J. Clin. Invest 35(1976)792

36) Recant, L., D.S. Riggs: Thyroid function in nephrosis. J. Clin. Invest 31(1952)789

37) Rudorff, K.H., J. Herrmann: Schilddrüse Aus: Methodenlehre der klinischen Pharmakologie Hersg.: H.-P. Kuemmerle. Urban & Schwarzenberg 1978

38) Shimoda, S., M.A. Greer: Iodine metabolism, preferential renal excretion of iodide derived from triiodothyronine deiodination. Science 175(1972)1266

39) Soffer, O., D. Pelet, S. Segal, Y. Bar-Khayin: Thyroid function in hemodialysis. Isr. J. Med. Sci. 15(1979)836

40) Spector, D.A., P.J. Davis, J.H. Helderman, B. Bell, R.D. Utiger: Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. Ann. Intern. Med. 85(1976)724

41) Sprott. W.E., N.F. Malagan: Metabolism of thyroid hormones. The deiodination of thyroxine and triiodothyronine in vitro. Biochem. J. 59(1955)288

42) Taurog. A., N.F. Briggs, I.L. Chakoff: ^{131}J-labeled L-thyroxine. II Nature of the excretion in bile. J. biol. Chem. 194(1952)655

43) Voss, Chr., K. Hartmann, N. Hartmann, L. Ratzmann: Dejodierung und Schilddrüsenfunktion. Endokrinologie 66(1975)315

44) Weissel, M., H.K. Stummvoll, H. Kolbe, R. Höfer: Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. Acta Endocr. 90(1979)23

45) Winder, W.W., R.W. Heninger: Effect of exercise on tissue levels of thyroid hormones in the rat. Amer. J. Physiol. 221(1971)1139

V. Prolaktin

1. Einleitung

Prolaktin (PRL) ist ein phylogenetisch sehr altes Hormon, das bei ähnlicher chemischer Struktur und immunologischer Verhaltensweise in den einzelnen Wirbeltierklassen eine völlig unterschiedliche Bedeutung hat. Etwa 100 verschiedene Prolaktinwirkungen sind bekannt. Wegen der Vielfalt dieser Wirkungen wird Prolaktin als ein "Vielzweckhormon" bezeichnet, das nicht frühzeitig auf eine einzelne Funktion spezialisiert war, sondern während der Evolution der Wirbeltiere jeweils notwendig gewordene Funktionen übernehmen konnte (11). Erst 1970 konnte auch beim Menschen im Hypophysenvorderlappen Prolaktin nachgewiesen werden (6), erst seit wenigen Jahren kann Prolaktin beim Menschen mit einem RIA gemessen werden (5). Menschliches Prolaktin (hPRL) ist ein einkettiges Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 22.000. Die Struktur ist der des humanen STH sowie der des humanen plazentaren Laktogens ähnlich. Im Serum sind verschiedene Formen von immunreaktivem Prolaktin enthalten. Neben der""little Fraktion" mit einem Molekulargewicht von 22.000 findet sich eine "big-Fraktion" mit einem Molekulargewicht von 40.000 - 50.000. Daneben existiert noch eine kleine Fraktion von über 60.000. Während die "little-Fraktion" mit großer Wahrscheinlichkeit dem hPRL entspricht, sind die größeren Moleküle vermutlich Dimere oder höhermolekulare Aggregate von hPRL.
Das Spektrum der Prolaktinfunktionen beim Menschen ist noch unklar. Folgende Wirkungen können als gesichert gelten:

1) es stimuliert die Galaktopoese, unter der man die Aufrechterhaltung der Laktation versteht;

2) es stimuliert die Laktogenese, d.h. das Einsetzen der Milchproduktion.

3) es ist neben Östrogenen, Gestagenen, Insulin und STH für die Brustentwicklung erforderlich;

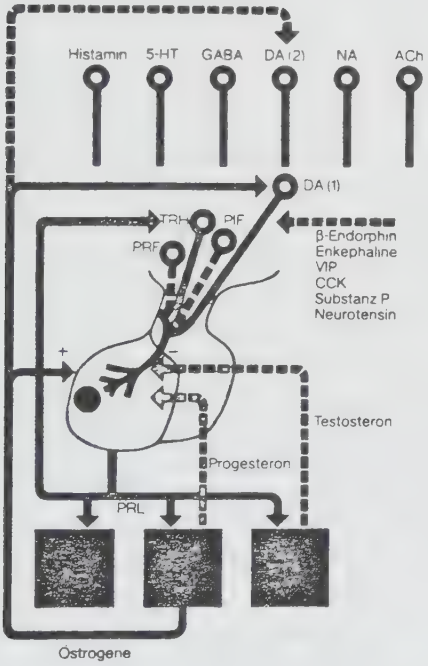
3) Prolaktin besitzt einen luteotropen Effekt, es ist aber für eine normale Corpus-luteum-Funktion nicht unbedingt erforderlich.

Regulation der Prolaktinsekretion (Abb. 1):

Die hypothalamischen, hypophyseotropen Neurohormone, die die Prolaktinsekretion steuern, sind in ihrer Sturktur noch nicht völlig aufgeklärt. Im Gegensatz zu allen anderen Hypophysenvorderlappenhormonen ist der überwiegende hypothalamische Einfluß auf die hypophysäre Prolaktinsekretion hemmender Natur. Dabei erfolgt die Hemmung der Prolatinsekretion durch den hypothalamischen PIF, bei dem es sich höchstwahrscheinlich um Dopamin handelt. Dopamin antagonistische Substanzen (z.B. Phenothiazine) führen sowohl auf hypophysärer als auch auf hypothalamischer Ebene zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels.

Neben PIF scheint es noch einen Prolaktin-Releasing-Faktor (PRF) zu geben, wobei festzustehen scheint, daß sich dieser von dem TRH unterscheidet, das ebenfalls zu einer Stimulation der Prolaktinsekretion führt. Ergot-Alkaloid-Derivate mit dopaminagonistischer Wirkung scheinen vornehmlich auf hypophysärer Ebene die Prolaktinsekretion zu hemmen. Von diesen wird das Bromocryptin (Pravidel^{R}) seit Jahren erfolgreich zur Hemmung der Prolaktinsekretion beim Menschen eingesetzt. Zu den physiologischen Stimuli der Prolaktinsekretion gehört der Saugreiz beim Stillen, wobei schon allein der taktile Reiz an der Mamille sowohl bei der Frau als auch beim Mann zu einem Anstieg der PRL-

Steuerungsmechanismen der Prolaktin-Sekretion



5-HT: Serotonin GABA: γ-Aminobuttersäure

DA: Dopamin NA: Noradrenalin

ACH: Azethylcholin

Abb.1

(Sandorama 4/1980,Sandoz AG,Basel)

Spiegel führen kann. PRL-Spiegel bei Frauen sind höher als beim Mann, was auf eine permissive Wirkung der Östrogene zurückzuführen ist. So kommt es auch im Verlauf der Schwangerschaft zu einem zunehmenden Anstieg der Prolaktinspiegel. Im Streß kommt es ebenfalls zu einer Stimulation der Prolatinsekretion, wobei die Bedeutung völlig ungeklärt ist.

2. Ergebnisse

Die Verläufe der Prolaktinkonzentrationen im Serum während des kombinierten Insulinhypoglykaemie - TRH-LHRH-Testes sind in Abb. 2 wiedergegeben. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kommt es zu einem leichten Anstieg der basalen Prolaktinkonzentrationen mit zunehmender Niereninsuffizienz. Beim Vergleich der Mittelwerte ist der Anstieg der Basiswerte bei den Männern signifikant (Abb. 3). Die Vergleiche der Mittelwerte während des Testablaufes zeigen weder bei Frauen noch Männern einen signifikanten Unterschied. Beim Vergleich der maximalen Anstiege der Prolaktinkonzentrationen, ausgedrückt als Quotient zum Ausgangswert, zeigt sich bei den Frauen ein signifikant verminderter Anstieg im Stimulationstest (Abb. 4) Bei 7 der 62 untersuchten Probanden (1 Mann, 6 Frauen) wurden exzessiv hohe basale Prolaktinkonzentrationen (200 ng/ml) gemessen, wie sie sonst nur bei Prolaktin - produzierenden Tumoren gefunden werden. Röntgen-Untersuchungen der Sella ergaben bei diesen Patienten keinen Hinweis auf einen Tumor. Auch bei mehrfachen Kontrollen waren die Prolaktinkonzentrationen gleichbleibend erhöht. Bei einer Frau waren die LH und FSH-Konzentrationen gleichzeitig stark erhöht, bei den anderen lagen sie im Normbereich und waren auch normal stimulierbar.

Prolaktin ng/ml, Verlauf

		Frauen					Männer				
Gruppe		n	0'	30'	60'	90'	n	0'	30'	60'	90'
1	m	3	21	119	124	109	6	13	48	39	34
	S		± 7	± 62	± 79	± 83		± 7	±38	±29	±27
2	m	4	24	66	43	44	5	14	34	39	31
	S		±15	± 35	± 13	± 18		± 5	±19	±17	±16
3	m	6	44	58	76	73	2	31	66	73	84
	S		±25	± 49	± 55	± 58		±11	±13	± 4	±20
4	m	6	46	79	93	98	4	29	58	74	61
	S		±16	± 23	± 42	± 45		±14	±26	±44	±33
5	m	5	47	70	105	94	7	13	38	51	44
	S		±37	± 45	± 21	± 30		±11	±20	±19	±24
6	m	6	45	72	135	121	8	26	52	47	45
	S		±25	± 34	± 97	± 84		±13	±34	±34	±30
K1	m	3	10	33	107	43	7	10	39	36	19
	S		± 7	± 19	± 14	± 27		± 8	±26	±21	±11

Abb. 2

Prolaktin, Basiswerte, Männer

MAQ_{zw}: 384,3 $\hat{F}$= 3,636 signifikante
MAQ_{in}: 105,7 $p < 0,01$ Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1
1	-	0,02	4,78	6,28	0,00	5,98	0,23
2	n.s.	-	4,15	5,25	0,01	4,73	0,36
3	0,05	0,05	-	0,04	4,85	0,35	6,56
4	0,05	0,05	n.s.	-	6,50	0,23	9,05
5	n.s.	n.s.	0,05	0,05	-	6,33	0,29
6	0,05	0,05	n.s.	n.s.	0,05	-	9,43
K1	n.s.	n.s.	0,05	0,01	n.s.	0,01	-

Abb. 3

Prolaktin, maximaler Anstieg, Quotient zum Ausgangswert, Frauen

n	3	4	6	6	5	5	3
Mittel	5,92	4,42	2,48	2,25	4,28	2,66	16,54
S	±3,62	±2,22	±1,98	±0,74	±3,33	±2,41	±10,17

MAQ_{zw}: 85,35 $\hat{F}$= 5,586 signifikante
MAQ_{in}: 15,28 Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1
1	-	0,25	1,55	1,76	0,33	1,30	11,07
2	n.s.	-	0,59	0,73	0,02	0,45	16,49
3	n.s.	n.s.	-	0,01	0,58	0,01	25,87
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,74	0,03	26,71
5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,43	18,42
6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	23,62
K1	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-

Abb. 4

3. Diskussion

In Übereinstimmung mit den Mitteilungen in der Literatur (8, 10, 12, 13) fanden sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöhte basale Prolaktinspiegel, sowohl unter konservativer Therapie als auch unter Hämodialysebehandlung. Im Verlauf des kombinierten ITT-RLH-LHRH-Tests kommt es bei Männern zu einem normalen Anstieg der Prolaktinkonzentrationen im Serum, während bei den Frauen der maximale Anstieg, berechnet als Quotient zum Ausgangswert, signifikant vermindert ist.

Lim und Mitarbeiter (7) konnten zeigen, daß von 11 chronisch haemodialysierenden Frauen 10, entsprechend 91 %, eine statistisch signifikante Erhöhung der PRL-Konzentrationen zwei SD oberhalb des Mittelwertes (12ng/ml) einer Kontrollgruppe aufwiesen. Auch ergaben sowohl ein oraler L-Dopa-Test als auch eine intravenöse Dopamin-Infusion pathologische Ergebnisse. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigten sich die PRL-Konzentrationen bei urämischen Patientinnen fast unbeeinflußbar. Eine i.v. TRH-Stimulation zeigte einen verspäteten und geringeren Anstieg der PRL-Serumspiegel. Es wurde die Frage diskutiert, ob eine verminderte Ausscheidung durch die Niere zu den erhöhten PRL-Konzentrationen führen könne (7).

Dies scheint nicht der Fall, denn Untersuchungen von Modlinger und Mitarbeitern (10) ergaben bei einer simultanen Blutabnahme aus der Nierenvene und einer peripheren Vene keine unterschiedlichen PRL-Konzentrationen. Auch war die PRL-Konzentration in der Vene einer Niere mit eingeschränkter Funktion nicht different zur kontralateralen gesunden Seite. Lim und Mitarbeiter (7) diskutierten weiterhin die hohen PRL-Serumspiegel nach L-Dopa als verminderte Dekar-

boxylation des L-Dopa zu Dopamin. Pyridoxal-5-Phosphat, ein Kofaktor der Dekarboxylation ist in der Urämie vermindert (8, 9). Dies ist von besonderem Interesse, da es McIntosh gelang eine Galaktorrhoe und die damit verbundenen hohen PRL-Serumspiegel durch Verabreichung von Vitamin B_6 positiv zu beeinflussen (1). Weiterhin wurde eine mögliche autonome Regulation von PRL in Erwägung gezogen. Daß auch die Infusion von Dopamin nicht zur Erniedrigung der PRL-Serumspiegel führte, bestärkte in der Annahme eines hypophysären Defektes (7). Nach Nierentransplantationen kehren die Hormonspiegel weitgehend zur Norm zurück (3, 7).

Auch die PRL-Serumspiegel unterliegen Veränderungen bei niereninsuffizienten Männern. Nagel und Mitarbeiter (10) untersuchten neunzehn männliche Dialysepatienten. Elf Männer wiesen eine Gynäkomastie auf und sieben hatten erhöhte PRL-Spiegel. Jedoch verteilten sich die erhöhten PRL-Werte auf vier Männer ohne und drei Männer mit Gynäkomastie. Acht mit Methyldopa behandelte Patienten wiesen leicht höhere PRL-Konzentrationen auf. Diese Beziehung erreichte keine statistische Signifikanz (10). Die Studie von Lim und Mitarbeitern (8) zeigt erhöhte PRL-Spiegel bei 57 % der untersuchten Männer. Nach oraler Gabe von L-Dopa zeigten die Dialysepatienten einen signifikant geringeren Abfall der PRL-Konzentrationen und auch eine Dopamin-Infusion beeinflußte die PRL-Serumspiegel nur unwesentlich. Eine TRH-Stimulation zeigte einen geringen und zeitlich verzögerten Anstieg des PRL. Acht nierentransplantierte Patienten wiesen keine Änderungen der PRL-Serumspiegel vor und nach Suppression und Stimulation gegenüber einer Kontrollgruppe auf (9).

Weissels und Mitarbeiter (13) unterteilten urämische Patienten nach Serumkreatininwerten in drei Gruppen: Gruppe I bis 3 mg % Kreatinin, Gruppe II, 3 - 7 mg % und Gruppe III über 7 mg % Kreatinin. Die basalen PRL-Werte waren in Gruppe II und III erhöht. Die Beziehung in Gruppe III erreichte statistische Signifikanz. Gruppe I und II zeigten nach TRH-Stimulation ein ähnliches Verhalten wie die Kontrollgruppe. In Gruppe III jedoch zeigten die angestiegenen PRL-Konzentrationen keine Tendenz in der Zeit von 60 Minuten wieder abzufallen (13).Auch die Frage einer veränderten HWZ von Prolaktin müsste Gegenstand der Untersuchungen werden. Über die Ursachen der erhöhten PRL-Konzentrationen bei Männern liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor. Wohl scheinen die PRL-Serumspiegel vom Grad der Niereninsuffizienz abhängig zu sein (13). Eine verminderte Ausscheidung durch die Niere kann nach der Studie von Modlinger und Gutkin (9) weitgehend ausgeschlossen werden (s.o. S.73). Da durch Dopamin-Infusion keine Senkung der PRL-Spiegel erzielt werden konnte, wurde eine autonome Regulationsstörung der Hypophyse in Betracht gezogen. Auch erscheinen eine verminderte Produktion von PIF oder eine gesteigerte Produktion von PRL-RF möglich(2, 3, 8). Die klinische Relevanz der erhöhten PRL-Konzentrationen ist weiterhin unklar. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Gynäkomastie und PRL konnte nicht gefunden werden (10). Auch war das PRL nicht zur Impotenz männlicher Hämodialysepatienten korreliert (4). Dennoch konnten Bommer und Mitarbeiter (1) durch die Gabe von Bromocryptin eine Senkung der PRL-Konzentrationen und eine gesteigerte Frequenz des Geschlechtsverkehrs erreichen. Die Nebenwirkungen dieses Medikaments waren jedoch so gravierend, daß nur sieben von fünfzehn Patienten die Studie beenden konnten.

4. Zusammenfassung

Die Ursache der PRL-Regulationsstörungen sind weiterhin unklar. Jedoch läßt sich aus den in der Literatur beschriebenen Basalwerten sowie den Ergebnissen der verschiedenen Stimulations- und Suppressionsteste die Annahme eines zumindest teilweise entkoppelten Regelkreises bei chronischer Niereninsuffizienz ableiten. Hohe Basalwerte und teilweise deutlich verringerte Stimulierbarkeit, wie auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt, bestärken diese Vermutung. Impotenz und Gynäkomastie sind bei Männern nicht eindeutig zur PRL-Konzentration korreliert, also auch von anderen Faktoren abhängig. Die Senkung der PRL-Konzemtrationen und Behandlung der Impotenz mit Bromocryptin kann trotz Erfolg wegen der bei chronischer Niereninsuffizienz beschriebenen Nebenwirkung des Präparates nicht generell empfohlen werden.

5) Literatur

1) Bommer, J., Ritz, E., del Pozo, Bommer, G.: Improved sexual functions in male hemodialysis patients on bromocriptine Lancet, September 8, 1979, 496

2) Daubresse, J.Cl., Palem-Vliers, M., Gyselinck-Mambourg, A.M., Franchimont, P.: Étude de la secrétion des gonadotrophines au cours de l'insuffisance renale chez l'homme Proc. Europ. Transplant. Ass. 9, 1972, 555

3) Geisthövel, W., von zur Mühlen, A., Bahlmann, J.: Untersuchungen über die Hypophysen-Testes-Funktion bei chronisch nierenkranken Männern mit unterschiedlicher Glomerularfiltration Klin. Wschr. 54, 1976, 1027

4) Hagen, C., Olgaard, K., McNeilly, A.S., Fisher, R.: Prolactin and the pituitary-gonadal-axis in male uremic patienzs under regular dialysis Acta Endocrinologica, 82(1976)29

5) Hwang,P., Guyda, H., Friesen, H.G.: A radio-immunoessay for human prolactin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68(1971)1902

6) Lewis, U.J., Singh, R.N.P., Seavey, B.K.: Human prolactin: Isolation and some properties Biochem. Biophys. Res. Commun. 44(1971)1169

7) Lim,V.S., Fang,V.S.: Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrat J. Clin. Endocrinol. Metab. 43(1976)1370

8) Lim, V.S., Kathpalia, S.C., Frohman, S.A.: Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure:Reversal after trans-plantation J. Clin. Endocrinol. Metab. 48(1979)101

9) Modlinger, R.S., Gutkin, M.: Plasma prolactin in essential and renovascular hypertension J. Lab. Clin. Med. 91(1978)693

10) Nagel,T.C., Freimkel, N., Bell, R.H., Friesen, H., Wilber, J.F., Metzger, B.F.: Gynecomastia, prolactin, and other peptid hormones in patients undergoing chronic hemodialysis
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36(1973)428

11) Nioll, C.S., Bern, H.A.: On the actions of prolactin among the vertebrates: is there a common denominator?
In: Lactogenic hormones. G.E.W. Wolstenholme, J. Knight (eds.). Churchill Livingstone Edinburgh-London (1972)299

12) Ramirez, G., O'Neil, W.M., Bloomer, H.A.: Jubiz: Abnormalities in the regulations of prolactin in patients with Chronic renal failure
J. Clin. Endocrin. 45(1977)458

13) Weissels, M., Stummvoll, H.K., Kolbe, H., Höfer, R.: Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency
Acta Endocrinologica 90(1979)23

VI. Parathormon

1. Einleitung

Aus der Nebenschilddrüse des Menschen wird PTH (12, 13, 17, 22) als intaktes, aus 84 Aminosäuren aufgebautes, Polypeptidhormon sezerniert. Der Abbau des PTH in der Peripherie erfolgt rasch. Das intakte PTH und das N-terminale Fragment haben eine HWZ von 5 - 10 Minuten, die C-terminalen Peptide von mehreren Stunden. Eine besondere Bedeutung für den PTH-Metabolismus kommt dem Leber- und Nierengewebe zu. In der Leber finden 65 % der Clearance von intaktem 1-84 PTH statt, nur 33 % in der Niere. Die Fragmentierung in der Leber erfolgt in den Kupffer'schen Sternzellen. Neben N-terminalen PTH-Peptiden unterschiedlicher Größe (etwa 1-34 PTH und 1-37 PTH) entstehen mittel und C-regionale Fragmente. Diese Peptide werden dann in einem zweiten Schritt von der Niere filtriert und endgültig metabolisiert (17). Mittel und C-regionale Fragmente spiegeln daher bei normaler Nierenfunktion die glanduläre Sekretion von intaktem 1-84 PTH und dessen primären Stoffwechsel wieder. In der Niere selbst entstehen mehr C-regionale Fragmente. Damit ist auch verständlich, weshalb 44-68 PTH die klinischen Störungen, die bei intakter Nierenfunktion mit einer glandulären Mehrsekretion von PTH einhergehen, sehr sensitiv anzeigen kann, - im Gegensatz zu rein C-terminalen PTH-Assays, die für diese Störungen keine gleichwertige klinische Sensitivität haben sollen (13).

Bei experimenteller Urämie verliert das Nierengewebe seine Fähigkeit zur In-vitro-Inaktivierung von PTH während die Leberzellen ihre Fähigkeit zum Abbau des PTH behalten. Es kommt also bei der Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation des intakten PTH, der C-Fragmente und weiterer Bruchstücke. Zur Differenzierung einer glandulären Mehrproduktion gegenüber dem Normalen scheint daher die Bestimmung der C-terminalen Fragmente (65-84 PTH) am sichersten, da sie aufgrund ihrer HWZ am stärksten kumulieren.

2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der PTH-Bestimmungen sind in Abb. 1 wiedergegeben. Oberhalb eines Serum-Kreatininwertes von 3 mg % werden signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt, das bedeutet eine deutliche Erhöhung des Serum-PTH in den Gruppen 2 - 6 gegenüber der Gruppe K1. Die Gruppe 1 weist keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe K1 und 4 auf. Die Beziehung zu den Gruppen 2, 3, 5 und 6 ist signifikant unterschiedlich. Ein weiterer signifikanter Unterschied besteht zwischen der Gruppe 3, charakterisiert durch einen Kreatinin-Serumspiegel über 7 mg %, und der Kurzzeitdialysegruppe 4. Die Korrelation des Serum-Kreatinins zum PTH ergab für die Gruppen 1 - 3 als auch unter Einbeziehung der Gruppe K1 ein positives Ergebnis (Abb. 2). Ein lineares Regressionsmodell konnte erstellt werden und eine Regressionsgerade berechnet werden (Abb. 3). Eine Abhängigkeit der PTH-Werte von der Dialysedauer konnte nicht festgestellt werden. Von den 38 untersuchten Dialysepatienten

PTH ng/ml

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1
n	9	9	10	8	15	15	9
Mittel	1,71	5,45	8,40	4,60	5,80	6,43	0,93
S	±1,82	±3,44	±3,00	±3,38	±3,60	±4,11	±0,20

MAQ_{zw}: 67,72 $\hat{F}$= 6,484 signifikante
MAQ_{in}: 10,44 $p < 0,001$ Unterschiede

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1
1	-	6,03	20,30	3,40	9,19	12,02	0,26
2	0,05	-	3,94	0,29	0,08	0,52	8,80
3	0,001	n.s.	-	6,12	3,76	2,22	25,29
4	n.s.	n.s.	0,05	-	0,76	1,67	5,47
5	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,25	12,98
6	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	16,30
K1	n.s.	0,01	0,001	0,05	0,001	0,001	-

Abb. 1

Korrelation Serum-Kreatinin/Parathormon

1. Innerhalb der Gruppen mit erhöhtem (klassifiziertem) Serumkreatininwert (1-3). n= 28

Rangkorrelation nach SPEARMAN

r_s= 0,9138 $\hat{z}$= 4,228 $p < 0,001$

positive Korrelation

2. Unter Einbeziehung der Kontrollgruppe K1

Serumkreatininwerte 0,6 - 1,1 mg/dl und
1,32 - 14,5 mg/dl n= 37

2.1 Rangkorrelation nach SPEARMAN

r_s= 0,8760 $\hat{z}$= 5,26 $p < 0,001$

positive Korrelation

Abb. 2

9.3 Lineares Regressionsmodell

r = 0,8018 $\hat{F}$ = 63,09 p < 0,001

positive Korrelation

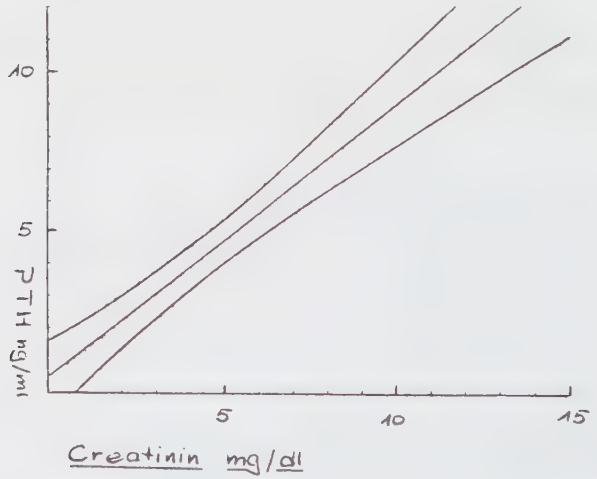
Bei Regression der Serumkreatininwerte auf die PTH-Werte:

Regressionsgrade:

$$[\,PTH\,] = 0{,}343 \cdot [\,Cr\,] + 0{,}504$$

[PTH] = Parathormonkonzentration in ng/ml

[CP] = Kreatininkonzentration in mg/dl



Regressionsgrade und 95 %- Vertrauensbereich

Abb. 3

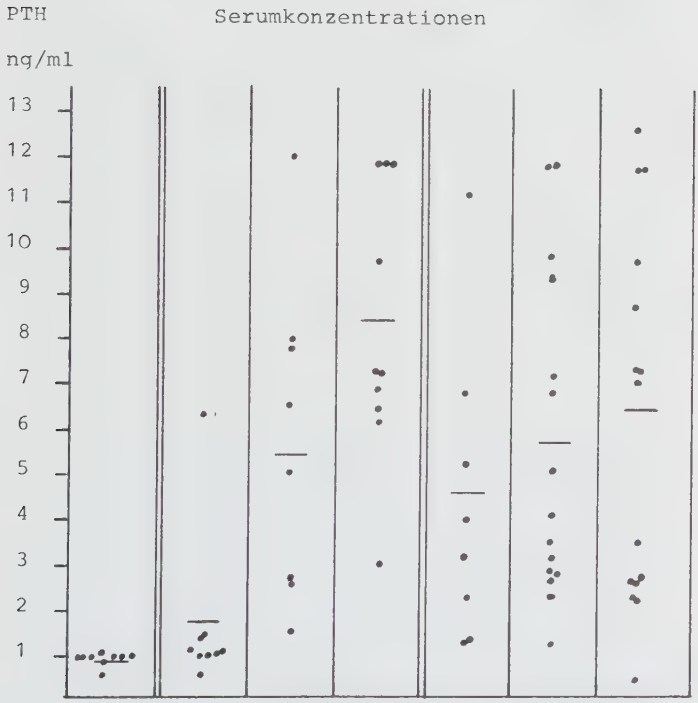


Abb. 4

wiesen nur 5 Patienten eine im Normbereich liegende PTH-Serumkonzentration auf (Abb. 4)

3. Diskussion

a) Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention:

Eine Erhöhung der PTH-Serumspiegel kann schon zu Beginn einer Niereninsuffizienz mit dem Radioimmunassay festgestellt werden (26). Aus der Arbeit von Johnson und Mitarbeitern ging hervor, daß die erhöhten PTH-Serumspiegel wesentlich von der bei Niereninsuffizienz üblichen Hypokalzämie abhingen (11). Reiss und Mitarbeiter (25) beobachteten eine Steigerung der immunreaktiven Parathormonaktivität nach oraler Phosphatbelastung. Diese Beobachtungen führten zur "trade-off" Hypothese von Bricker (2). Sie besagt, daß es bei Abnahme der GFR und gleichzeitig unverminderter Phosphatzufuhr mit der Nahrung zu einem postprandialen Phosphatstau komme. Dies führe zum Abfall des ionisierten Serum-Calcium und über den resultierenden Anstieg der PTH-Konzentration zur Erhöhung der Phosphatausscheidung durch die Niere (2). Auf die Bedeutung des Phosphats bei der Entstehung des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus wiesen auch Slatopolsky und Mitarbeiter (27) hin. Bei sieben Hunden mit einem definierten Nahrungsgehalt von 1.200 mg Phosphat/die wurden Serum-Phosphat, Serum-Calcium, PTH-Serumspiegel und die tubuläre Rückresorption von Phospat bestimmt. Durch Ligatur zuerst der rechten-, dann der linken Nierenarterie und schließlich kompletter Ent-

fernung der linken Niere wurde ein stufenweiser Abfall der GFR erzeugt. Gleichzeitig wurde die Zufuhr von Phosphat auf Werte von 234 ± 15,7 mg/die herabgesetzt. Serum-Phosphat, Serum-Calcium, PTH-Serumspiegel und die tubuläre Rückresorption von Phosphat unterlagen keiner signifikanten Änderung (27). Bei initialer Niereninsuffizienz sind einige Befunde mit der "trade-off" Hypothese nicht zu erklären. Better und Mitarbeiter als auch Friis und Mitarbeiter fanden Serum-Phosphat und Serum-Calcium gleichzeitig erniedrigt (17). Llach und Mitarbeiter (14) infundierten Patienten mit initialer Niereninsuffizienz den Calciumkomplexbildner EDTA. Dies führte zu einem unerwartet starken Abfall des nicht komplexgebundenen Calcium und zu einem verlangsamten Wiederanstieg des Calcium-Serumspiegels. Begleitet war dieses Ergebnis von einem überschießenden Anstieg des immunreaktiven PTH-Serumspiegels von erhöhten Werten aus. Durch Messung der cAMP-Spiegel im Urin, die adäquat anstiegen, konnte gesichert werden, daß nicht allein biologisch inaktive Metabolite des PTH bestimmt worden waren. Daraus wurde gefolgert, am Skelett bestehe im Gegensatz zur Niere eine Resistenz gegenüber der kalzämischen Wirkung von PTH (14). Ferner konnten Malluche und Mitarbeiter (16) zeigen, daß schon im Initialstadium einer Niereninsuffizienz bei vielen ihrer Patienten die intestinale Calciumabsorption vermindert war. Zusammengefaßt deuten diese Befunde auf einen Vitamin-D-Mangel hin. Massry und Mitarbeiter (19) stellten die These auf, daß schon bei beginnender Niereninsuffizienz ein Mangel an aktiven Vitamin-D-Metaboliten be-

stehe. De Luca (4) stellte bei niereninsuffizienten Patienten eine verminderte Aktivität der 1-Hydroxylase fest. Massry und Mitarbeiter (20) untersuchten die Wirkung von $1,25(OH)_2D_3$ auf die PTH-Effizienz bei acht nephrektomierten Hunden. Sie stellten fest, daß die PTH-Wirkung teilweise wiederhergestellt werden konnte.

Aus diesen Befunden kann gefolgert werden, daß zumindest teilweise ein Mangel an $1,25\ (OH)_2D_3$ für die PTH-Resistenz am Knochen verantwortlich ist. Eine andere Ursache ist möglicherweise der anhaltend hohe PTH-Serumspiegel selbst. Tomlinson und Mitarbeiter (28) verabreichten Normalpersonen hohe Konzentrationen von bovinem PTH. Sie erreichten dadurch eine lang andauernde Stimulation der renalen Adenylatzyklase. Die Folge war eine Verminderung der cAMP-Spiegel in Plasma und Urin. Pavlovitch und Mitarbeiter (23) untersuchten die PTH-Resistenz an Vitamin D depletierten Ratten. Wenn durch Nebenschilddrüsen-Autotransplantation eine Hyperplasie unmöglich gemacht wurde, trat keine Resistenz gegenüber der kalzämischen Wirkung von PTH auf. Jedoch konnten Massry und Mitarbeiter (18) zeigen, daß noch bei parathyreoidektomierten urämischen Tieren eine Resistenz gegenüber PTH bestand. Evanson (5) wies nach, daß bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus keine PTH-Resistenz vorlag. Aufgrund der Untersuchungen von Hesch und Mitarbeitern (9) sind Antikörper gegen PTH-Rezeptoren wahrscheinlich gemacht worden. Melick und Martin (21) konnten mit ^{125}J markiertem PTH nachweisen, daß die gesteigerten PTH-Serumspiegel nicht nur Folge der Hypokalzämie sondern auch des verlangsamten Abbaus von PTH in der insuffizienten

Niere waren. Freitag und Mitarbeiter (6) untersuchten die MCR von PTH nach Parathyreoidektomie bei Dialysepatienten und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Die MCR war bei Dialysepatienten deutlich verlängert. Bei zunehmender Niereninsuffizienz ergibt sich eine inverse Beziehung zwischen GFR und PTH-Serumspiegel. Bei Einschränkung der GFR unter 50 bis 60 ml/min steigen die PTH-Konzentrationen an und erreichen bei unbehandelt praeterminaler Niereninsuffizienz extreme Werte (10).

b) Chronische Haemodialyse

Von Hehrmann (8) wurden über 1.000 PTH-Bestimmungen bei dialysepflichtigen Patienten durchgeführt. Die PTH-Meßwerte wurden in vier Klassen unterteilt:

A: null bis obere Normgrenze
B: obere Normgrenze bis zum 5-fachen des mittleren Normwertes
C: 5- bis 10-fache Erhöhung
D: mehr als 10-fache Erhöhung

Nur 11 % der Dialysepatienten hatten der Klasse A zugehörige Meßwerte. 43 % der Patienten zeigten der Klasse B zugehörige Meßwerte (8). Nach Untersuchungen von Lustenberger und Mitarbeitern (15) sind derartige PTH-Konzentrationen noch nicht von histomorphometrischen Knochenveränderungen begleitet. Die PTH-Meßwerte von 30 % der Patienten waren der Klasse C und 16 % der Klasse D zuzuordnen. Das bedeutet, daß nur bei gut der Hälfte der Patienten die renale Ostheopathie ausreichend behandelt war (8). Wenn jedoch durch die konservative Therapie der sekundäre Hyperparathyreoidismus nicht ausreichend behandelt werden kann,

besteht noch die Möglichkeit der operativen Therapie. Diese sind:

a) totale Parathyreoidektomie
b) subtotale Parathyreoidektomie
c) totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm

zu a) Die totale Parathyreoidektomie ist heute zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus obsolet, da der Knochenstoffwechsel durch die erreichte PTH-Verminderung auf niedrigstem Niveau gehalten wird. Eine Remineralisation des Knochens ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Zudem bedeutet diese Therapie bei der zunehmenden Zahl von Nierentransplantationen eine erhebliche Komplikation, da sich bei guter Transplantatfunktion ein manifester Hypoparathyreoidismus entwickeln muß (s.u.)(8).

zu b) Bei der subtotalen Parathyreoidektomie werden drei Epithelkörperchen total entfernt und vom Vierten nur ein Geweberest belassen. Aus dem Restgewebe kann sich ein Rezidiv entwickeln und eine schwierige Reoperation erforderlich machen (8).

zu c) Diese Methode ist heute das Verfahren der Wahl. Ein mögliches Rezidiv kann relativ einfach in Lokalanästhesie aus dem Unterarm entfernt werden. Zudem wird der Rest des Gewebes in flüssigem Stickstoff tiefgefroren aufbewahrt (8).

c) PTH nach Nierentransplantation

David und Mitarbeiter (3) beobachteten bei nierentransplantierten Patienten, länger als ein Jahr nach der Operation, in 34 % eine Hyperkalzämie. Die Untersuchungen von Pletka und Mitarbeitern (24) ergaben bei 2/3 der Nierentransplantierten erhöhte PTH-Serumspiegel. Eine sehr detaillierte Studie über das Verhalten von PTH liegt in der Arbeit von Hehrmann (8) vor. Patienten mit guter Transplantatfunktion wiesen schon am ersten postoperativen Tag statistisch signifikant niedrigere PTH-Konzentrationen auf. Bereits am dritten postoperativen Tag hatten sich die PTH-Serumspiegel normalisiert. Bemerkenswert war, daß diese Patienten gegenüber solchen mit schlechter Transplantatfunktion vor der Operation statistisch signifikant niedrigere PTH-Konzentrationen aufwiesen. Patienten ohne Transplantatfunktion wiesen einen leichten Anstieg der PTH-Serumspiegel auf. Bei einigen zunächst noch anurischen Patienten fiel der PTH-Serumspiegel langsam ab und einige Tage darauf entwickelte sich eine ausreichende GFR. Zudem konnte festgestellt werden, daß sich Abstoßungsreaktionen am Wiederanstieg des PTH ca. 3 - 4 Tage früher erkennen ließen, als dies mit anderen Parametern, wie Kreatinin-Anstieg, Abfall der GFR, möglich war (8). Langzeitergebnisse bei nierentransplantierten Patienten zeigen höhere PTH-Serumspiegel nur in Fällen mit wieder eingeschränkter Nierenfunktion (8).

4. Zusammenfassung

Mit fortschreitender Niereninsuffizienz verläuft parallel der Anstieg des PTH. Nach Einleiten der Dialysetherapie kommt es zunächst zu einem Abfall der PTH-Serumspiegel. Dieser Rückgang ist jedoch begrenzt und bei langdauernder Dialysebehandlung stabilisieren sich die Werte auf einem wieder höheren Niveau. Der Standardisierung des PTH-RIA und der daraus folgenden Einfachheit der Handhabung kommt entscheidende Bedeutung in der individuellen Diagnostik und Therapie der renalen Osteopathie zu. Eine ausreichende Therapie mit Phosphatbindnern kann ausreichend und sicher kontrolliert werden, die Entscheidung zur operativen Behandlung von Nebenschilddrüsenadenomen erleichtert. Ob eine Therapie mit $1,25(OH)_2D_3$ in Zukunft die operative Behandlung zumindest teilweise verdrängen kann, wird von weiteren Studien abhängig sein. Die eindeutig beste, da kausale Thearpie ist die Nierentransplantation.

5. Literatur

1) Better, O.S., Kleeman, C.R., Gonick, H.C., Varrady, P.D., Maywell, M.H.: Renal handling of Ca, Mg and Pi in chronic renal failure. Israel J. Med. Sci. 3(1967)60

2) Bricker, N.S.: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the "trade-off" hypothesis. New Engl. J. Med. 286(1972)1093

3) David, D.S., Sakai, S. Brennan, B.L., Riggio, R.A., Cheigh, J., Stenzel, K.H., Rubin, A.L., Sherwood, L.M.: Hypercalcemia after renal transplantation. N. Engl. J. Med. 289(1973)398

4) De Luca, H.F.: Vitamin D metabolism and function. Arch. Int. Med. 138(1978)836

5) Evanson, J.M.: The response to the function of parathyroid extract in hypocalcemic states. Clin. Sci. 31(1966)63

6) Freitag, J., Matin, K.J., Hruska, K.A., Anderson, Ch., Conrades, M., Ladenson, J., Klahr, S., Slatopolsky, E.: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. N. Engl. J. Med. 29(1978)29

7) Friis, T., Hahnemann, S., Weeke, E.: Serum calcium and serum phosphorous in uremia during adminsitration of sodium phytate and aluminium hydroxide. Acta. Med. Scand. 183(1968)497

8) Hehrmann, R.: Plasma-Parathormon: Methodik, Phatophysiologie und Klinik. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1980

9) Hesch, R.D., Ebel, H., Hehrmann, R., Jüppner, H.: Endocrinological aspects of PTH metabolism in the kidney. Contrib. Nephrol. 13(1978)104, Karger, Basel

10) Hesch, R.D., Hehrmann, R.: Diagnostische Wertigkeit von Parathormonbestimmungen. Internist 18 (1977)544

11) Johnson, J.W., Goldsmith, R.S., Beabout, J.W., Jowsey, J., Kelly, P.J., Arnaud, C.D.: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. Am. J. Med.56(1974)827

12) Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion Dritte neubearbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

13) Lindall et al.: RIA '81, Gardone 1981

14) Llach, F., Massry, F.G., Singer, F.R., Kurokawa, K., Kaye, J.H., Coburn, J.W.: Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: A possible cause for secondary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41(1975)339

15) Lustenberger, K., Hehrmann, R., Jüppner, H., Delling, G., Hesch, R.D.: Kinetics of PTH metabolism and PTH fragments in chronic renal failure Contr. Nephrol. 13(1978)115, Karger, Basel

16) Malluche, H.H., Werner, E., Ritz, E.: Intestinal absorption of calcium in incipient and advanced renal failure. Min. Electr. Metab. (1978)

17) Martin et al: Hormonal Control of calcium Metabolism. Exerpta Medica, 1981

18) Massry, S.G., Coburn, J.W., Lee, D.B.N., Jowsey, J., Kleeman, C.R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: Studies in 105 subjects. Ann. Intern. Med. 78(1973)357

19) Massry, S.G., Ritz, E., Verberckmoes, R.: Role of phosphate in the genesis of secondary hyperparathyroidism Nephron 18(1977)77

20) Massry, S.G., Stein, R., Carty, J., Arieff, A.J., Coburn, J.W., Norman, A.W., Friedler, R.M.: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroic hormone in uremia: Role of 1,25 $(OH)_2D_3$. Kidney International 9(1976)467

21) Melick, R.A., Martin, T.J.: Parathyroid hormone metabolic in man: effect of nephrectomy. Clin. Sci. 37(1969)667

22) Offermann, G.: Bedeutung der Bestimmung von Parathormonpeptiden zur Charakterisierung der renalen Osteopathie in Renale Osteopathie, Henning Symposium Publikation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979

23) Pavlovitch, H., Fontaine, O., Balsan, S.: Maintenance of the calcemic response to parathyroid hormone in vitamin D deficient rats by prevention of severe hyperparathyroidism. Calcif. Tiss. Res. 23(1977)277

24) Pletka, P.G., Sherwood, L.M., Merrill, J.P.: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplantant recipients. Nephron, 17(1976)371

25) Reiss, E.J., Canterbury, J.M., Bercovitz, M.A., Kaplan, E.L.: The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone. J. Clin. Invest. 49(1970)2146

26) Reiss, E., Canterbury, J.M., Kantor, E.: Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. Arch. Intern. Med. 124(1969)417

27) Slatopolsky, E., Caglar, S., Gradowska, L., Canterbury, J., Reiss, E., Brickern N.S.: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "propertional reduction" of dietary phosphorous intake. Kidney, 2(1972)147

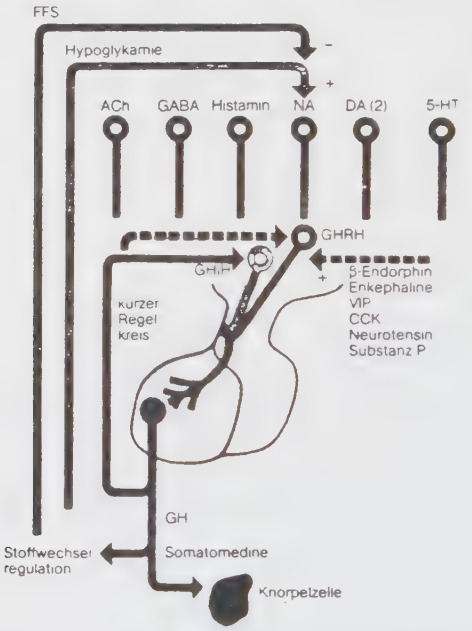
28) Tomlinson, S., Barlin, P.M., Albano, J.D.M., Brown, B.L.D., O'Riordan, J.L.H.: The effect of exogenous parathyroid hormone on plasma 3,5-cyclic monophosphate in man. Clin. Sci. 47(1974)481

VII. Wachstumshormon

1. Einleitung (8, 9)

Wachstumshormon (SHT) ist ein hoch artspezifisches Polypeptidhormon mit einem Molekulargewicht von 22.000. Die Aufklärung der Struktur ist gelungen. Plasma-STH läßt sich durch Gel-Filtration in "little GH" mit einem Molekulargewicht von 22.000 und "big GH" mit ungefähr doppeltem Molekulargewicht trennen. Das "big GH" entspricht möglicherweise einem Prohormon. Früh- und Neugeborene weisen hohe STH-Basalspiegel auf. Sie sinken bis zum frühen Erwachsenenalter auf 0-3 ng/ml ab und unterliegen keinen weiteren Veränderungen mehr. Die Sekretion von STH ist während des Nachtschlafes am größten. Sie ist dabei vom Erreichen tiefer Schlafstadien abhängig. Tagsüber erfolgt die Ausschüttung auf Reize wie z.B. Hypoglykämie und Muskelarbeit. Obwohl die HWZ mit 25 Minuten relativ kurz ist, hält die Wirkung von STH-Injektionen bei STH Mangelzuständen ca. 2 Tage an. 120-950 µg/m² Körperoberfläche beträgt die geschätzte Tagessekretionsmenge des STH. Wachstumshormon wird durch Enzyme einerseits proteolytisch, andererseits durch Spaltung der Disulfidbrücken abgebaut. Ein geringer Teil wird vermutlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden. STH wirkt anabol auf den Eiweißstoffwechsel. Weiterhin hat es eine lipolytische Wirkung und hemmt die Aufnahme von Glukose in Muskulatur und Fettgewebe. Die auffälligste Wirkung ist die Stimulation des Wachstums. Das Sistieren der hypophysären STH-Sekretion hat den Stillstand des Wachstums zur Folge. Das enchondrale Knochenwachstum wird durch STH gefördert und durch Ver-

Steuerungsmechanismen der STH-Sekretion



ACH: Azethylcholin GABA: γ-Aminobuttersäure

NA: Noradrenalin DA: Dopamin

5-HT: Serotonin

Abb. 1

(Sandorama 4/1980, Sandoz AG, Basel)

mittlung des "sulphation factor" wird Sulfat in den Gelenkknorpel eingebaut. Die STH-Sekretion wird stimuliert durch Hypoglykämie, Fasten, Muskelarbeit, Aminosäuren, Katecholamine sowie Glukagon, Vasopressin, Serotonin und L-Dopa. Hemmend auf die Sekretion wirken Glukosezufuhr und Serotonin-Antagonisten. Die STH-Regulation steht unter hypothalamischer Kontrolle durch ein noch nicht identifiziertes Releasing Hormon und das hemmende Somatostatin (Abb. 1).

2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der STH-Stimulation durch die Insulinhypoglykämie sind in Abb. 2 dargestellt. Obwohl die STH-Basiswerte in den Gruppen K1 und 1-3 positiv zum Serum-Kreatininwert korreliert sind (Abb. 3), konnte zu keinem Messzeitpunkt zwischen den STH-Spiegeln der einzelnen Gruppen eine Signifikanz festgestellt werden. Die Korrelation des STH zum Kreatinin fand sich nicht in den Gruppen 4 - 6, auch waren die STH-Basiswerte nicht von der Dialysedauer abhängig (Abb. 4). Die maximalen Anstiege, berechnet als Differenz und als Quotient zum Ausgangswert, waren in keiner Gruppe signifikant unterschiedlich (Abb. 2). Jedoch war die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Gruppen 3 - 6 schon nach 30', in den Gruppen 1, 2 und K1 erst nach 60' statistisch signifikant (Abb. 5). Eine eindeutige Korrelation zur Blutglukose wurde in allen Gruppen nicht gefunden (Abb. 6). Lediglich der 30'-Wert in der Gruppe 3 und der 90'-Wert in der Gruppe K1 wiesen eine Korrelation auf.

In Abb. 7 sind die Korrelationen innerhalb der Werte der einzelnen Patienten dargestellt. Es ergaben sich für die Patientengruppen negative Korrelationen. Keine Korrelation ergab sich für die Gruppe K1.

STH ng/ml, Verlauf

Gruppe	n		0'	30'	60'	90'
1	7	m	1,48	5,06	13,42	9,09
		S	±0,95	±5,85	±13,12	±7,64
2	7	m	2,19	4,00	16,90	12,85
		S	±1,32	±3,03	±18,80	±17,30
3	10	m	4,24	9,30	9,11	6,83
		S	±4,72	±7,22	± 7,46	±7,56
4	8	m	3,01	10,65	13,80	8,30
		S	±1,62	± 9,76	±16,76	±8,01
5	13	m	2,97	5,50	8,66	6,69
		S	±2,38	± 4,10	±12,85	±13,17
6	12	m	3,97	9,40	12,20	7,46
		S	±5,29	±11,30	± 9,49	± 6,07
K1	9	m	3,50	5,34	12,20	7,57
		S	±2,44	± 6,82	± 9,03	± 5,83

Abb. 2

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1

STH, maximaler Anstieg, Differenz zum Ausgangswert, ng/ml

n	7	7	10	8	13	12	9
Mittel	13,10	15,40	6,46	12,2	6,19	9,20	9,08
S	±12,85	±18,10	± 7,50	±16,3	±11,94	± 8,29	± 9,96

MAQ_{zw}: 105,68 $\hat{F}$= 0,727
MAQ_{in}: 145,40 kein signifikanter Unterschied

STH, maximaler Anstieg, Quotient zum Ausgangswert

n	7	7	10	8	13	12	9
Mittel	9,23	9,20	4,49	6,57	4,42	5,15	9,90
S	±6,36	±8,72	±4,16	±7,55	±4,48	±4,75	±14,15

MAQ_{zw}: 54,27 $\hat{F}$= 0,957
MAQ_{in}: 56,72 kein signifikanter Unterschied

Abb. 2

Korrelationen

Serum Kreatinin- zu STH-Basiswert

Rangkorrelation nach SPEARMAN

1. Gruppe K1: n= 9 r_s = 0,6383 $p < 0,05$
   positive Korrelation

2. Gruppen 1-3: n= 27 r_s = 0,3313 $p < 0,05$
   positive Korrelation

3. Gruppe 4 : n= 8 r_s = 0,4192 keine Korrelation
   Gruppe 5 : n= 15 r_s = 0,0751 keine Korrelation
   Gruppe 6 : n= 14 r_s = 0,2048 keine Korrelation
   Gruppen 4-6: n= 37 r_s = 0,2145 keine Korrelation

Abb. 3

Abhängigkeit der STH-Basiswerte von der Dialysedauer

Gruppe	4	5	6
Dialyse-dauer	0 - 6 Monate	6 - 36 Monate	über 36 Monate
Mittel	3,01	2,97	3,97
S	±1,62	±2,39	±5,29
n	8	13	12

H-Test
nach KRUSKAL u. WALLIS

$\hat{H}$= 1,128
kein signifikanter Unterschied

Abb. 4

STH ng/ml

Gruppe		Anzahl	30'	60'	90'
1	m s	7	3,58 ± 5,46	11,94 ±12,85	7,61 ± 6,17
	$\hat{t}$ p<		1,73 n.s.	2,46 0,05	3,26 0,05
2	m s	7	1,82 ± 2,61	12,68 ±16,64	10,66 ±17,13
	$\hat{t}$ p<		1,85 n.s.	2,08 0,10	1,65 n.s.
3	m s	10	5,07 ± 7,49	4,89 ± 6,59	2,59 ± 8,45
	$\hat{t}$ p<		2,14 0,10	2,35 0,05	0,97 n.s.
4	m s	8	7,64 ±10,17	10,79 ±17,10	5,30 ± 8,19
	$\hat{t}$ p<		2,13 0,10	1,78 n.s.	1,83 n.s.
5	m s	13	2,57 ± 3,20	5,69 ±12,18	3,72 ±12,65
	$\hat{t}$ p<		2,90 0,05	1,68 n.s.	1,06 n.s.
6	m s	12	5,39 ± 8,06	8,18 ± 6,67	3,49 ± 7,11
	$\hat{t}$ p<		2,32 0,05	4,25 0,01	1,70 n.s.
K1	m s	9	1,84 ± 6,09	8,70 ± 9,99	4,07 ± 7,08
	$\hat{t}$ p<		0,91 n.s.	2,61 0,05	1,72 n.s.

Abb. 5 Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Korrelation Blutzucker - STH

STH ln-transformiert

1. Zwischen den Patienten, Veränderung i.d. Zeit

Gruppe		n. 30min	n. 60min	n. 90min
1	r	- 0,3547	+ 0,0398	+ 0,0418
	p<	n.s.	n.s.	n.s.
n= 6	Korrelation	-	-	-
2	r	+ 0,1476	+ 0,6895	- 0,2474
	p<	n.s.	n.s.	n.s.
n= 7	Korrelation	-	-	-
3	r	- 0,8398	+ 0,1497	- 0,3925
	p<	0,01	n.s.	n.s.
n= 10	Korrelation	negativ	-	-
4	r	- 0,6666	+ 0,4016	- 0,0633
	p<	n.s.	n.s.	n.s.
n= 8	Korrelation	-	-	-
5	r	- 0,2909	+ 0,3546	+ 0,3718
	p<	n.s.	n.s.	n.s.
n= 12	Korrelation	-	-	-
6	r	- 0,0418	+ 0,2443	+ 0,2844
	p<	n.s.	n.s.	n.s.
n= 11	Korrelation	-	-	-
K1	r	+0,2732	+0,4786	+0,7459
	p<	n.s.	n.s.	0,05
n= 9	Korrelation	-	-	positiv

Abb. 6

2. Innerhalb der Werte der einzelnen Patienten

Gruppe	mittlerer Korrelations-koeffizient	p<	Korrelation	Patienten mit posit.	negat. Koeffizienten	
1	- 0,6167	0,01	negativ	1	5
2	- 0,6547	0,001	negativ	2	5
3	- 0,7910	0,001	negativ	1	9
4	- 0,5047	0,01	negativ	2	6
5	- 0,4878	0,01	negativ	4	8
6	- 0,5001	0,01	negativ	2	9
K1	+ 0,1071	n.s.	keine	5	4

Abb. 7

3. Diskussion

Im Zusammenhang mit der pseudodiabetischen Stoffwechsellage der Urämie wird eine mögliche Rolle des kontrainsulinär wirkenden STH diskutiert. In der Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Angaben über die Auswirkungen der Urämie auf die Sekretion und Metabolisierung von STH. Vielen Arbeiten gemein ist die Beschreibung erhöhter STH-Plasmaspiegel (2, 6, 7, 13, 15, 17, 18, 20, 21). Wright und Mitarbeiter (21) untersuchten 41 urämische Patienten und fanden eine positive Korrelation zwischen Serum-STH und Serum-Kreatinin. Örskov und Christensen (11) untersuchten urämische Patienten und fanden eine positive Korrelation zwischen den gemittelten STH-Plasmaspiegeln bei einem oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) und dem Serum-Harnstoff. Sorge und Mitarbeiter (15) fanden bei ihren Untersuchungen an 16 urämischen Patienten eine positive Korrelation zwischen basalen STH-Plasmaspiegeln und einerseits Serum-Kreatinin, andererseits Serum-Harnstoff. Sie diskutierten eine mögliche Abhängigkeit der veränderten STH-Sekretion vom Protein-Katabolismus in der Urämie. Erhöhte und nicht supprimierbare STH-Plasmaspiegel sind für Krankheiten wie z.B. Leberstoffwechselstörungen (1, 5, 14), Anorexia nervosa (10) und exsudative Enteropathie (12) beschrieben worden, denen eine chronische Proteinverminderung gemein ist. Davon ausgehend untersuchten Davidson und Mitarbeiter (2) die Auswirkungen der Proteinrestriktion in der Diät urämischer Patienten auf das Sekretionsverhalten des STH. Auch sie fanden sowohl die basalen STH-Plasmaspiegel als auch die Summe der

während eines oGTT gemessenen STH-Plasma-Spiegel positiv mit dem Serum-Kreatinin korreliert. Ihren Hämodialysepatienten wurde eine normal eiweißhaltige und eine vermindert eiweißhaltige Diät verabreicht. Unabhängig von der Diät waren die basalen STH-Plasmaspiegel erhöht und paradoxe Anstiege auf Kohlenhydratbelastung festzustellen. Aufgrund des Unterschieds von 27 g Protein/die in den Diäten war für sie eine Abhängigkeit der STH-Sekretion von der Proteinrestriktion unwahrscheinlich (2). Takano und Mitarbeiter (7) untersuchten die Somatomedin A-Plasmaspiegel bei 57 urämischen Patienten. Die Spiegel waren signifikant gegenüber Gesunden erhöht, konnten aber die ebenfalls erhöhte Sekretion von STH nicht hemmen. Es wurde eine Störung des Feedbacksystems durch Urämietoxine diskutiert. Sie seien möglicherweise, durch c-AMP vermittelt, in der Lage die Produktion von STH zu steigern (7). Einen Verlust der Rezeptorspezifität der Hypophyse oder eine Steigerung der Sekretion von STH-RH wurden von Heesen und Mitarbeitern (4) in Betracht gezogen. In drei Gruppen untersuchten sie die STH-Plasmaspiegel nach TRH-Stimulation. Bei Normalpersonen und niereninsuffizienten Patienten mit durchschnittlich 4,6 $\pm$ 0,9 mg% Serum-Kreatinin ließ sich keine signifikante Änderung der STH-Sekretion feststellen. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (13,1 $\pm$ 6 mg% Serum-Kreatinin) reagierten jedoch in über 50 % mit einem deutlichen Anstieg der STH-Plasmakonzentration (4). Von einigen Autoren wurden oGTT und intravenöse Glukose-Tolerenz-Tests (ivGTT) durchgeführt. Wright und Mitarbeiter (21) unterzogen 41 Hämodialysepatienten und 50 Kontrollpersonen einem oGTT. 54 % der Patientengruppe wiesen einen pathologischen Ausfall des oGTT auf.

Die 2h-Blutzuckerspiegel lagen über 120 mg%. Die Kontrollpersonen reagierten zu 70 % mit einer eindeutigen Suppression ihrer STH-Plasmaspiegel. In der Patientengruppe wurde bei 27 % ein paradoxer Anstieg, bei 10 % eine leichte Suppression und bei weiteren 10 % eine Konstanz der STH-Plasmaspiegel festgestellt (21). Samaan und Mitarbeiter (13) untersuchten die STH-Plasmaspiegel mit einem ivGTT in einer Kontrollgruppe sowie bei nichtdialysierenden und regelmäßig dialysierenden Patienten. Alle Kontrollpersonen zeigten nach Glukosebelastung eine normale Suppression der STH-Plasmaspiegel. Die überwiegende Anzahl der dialysierenden und nichtdialysierenden Patienten reagierten mit einem paradoxen Anstieg des STH-Plasmaspiegels (13). 16 urämische Patienten wurden von Örskov und Christensen (11) einem oGTT und ivGTT unterzogen. Beide Tests zeigten überwiegend pathologische Blutzuckerspiegel. Gleichfalls reagierte die Mehrzahl der Patienten mit einem paradoxen Anstieg der STH-Plasmaspiegel. Ebenso zeigte die Studie von Sorge und Mitarbeitern (15) pathologische Ausfälle des ivGTT und paradoxe Anstiege der STH-Plasmaspiegel. Wright und Mitarbeiter (21) sahen jedoch STH nicht als den Hauptfaktor der Glukose-Intoleranz an, da die Patienten mit erhöhten STH-Plasmaspiegeln nicht unbedingt veränderte oGTTs aufwiesen. Die inverse Korrelation von Serum-STH und Serum-Albumin veranlaßte sie zu dem Schluß, die STH-Plasmaspiegel seien Folge der Proteinrestriktion bei Niereninsuffizienten. Dies führe dann erst zur pathologischen Glukose-Toleranz. Dies scheint aber durch die Arbeit von Davidson und Mitarbeitern (2) widerlegt zu sein (s.S.105). Samaan und Mitarbeiter (13) folgerten aus ihren Ergebnissen, daß die Kohlenhydrat-Intoleranz noch andere Ursachen haben muß als alleine die Erhöhung der STH-Plasmaspiegel.

Sie kamen zu diesem Schluß, da die basalen STH-Plasmaspiegel geplottet gegen die Differenz aus 2h-Blutzuckerspiegel und Nüchtern-Blutzuckerspiegel keine positive Korrelation ergab. Örskov und Christensen (11) diskutierten die Glukose-Intoleranz als Folge der erhöhten STH-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Grad der Urämie. Sorge und Mitarbeiter (15) schlossen aus der gefundenen Beziehung zwischen Glukose-Intoleranz und STH-Sekretion auf eine mögliche kausale Rolle des STH. Spitz und Mitarbeiter zeigten (16), daß durch eine einzige Hämodialyse der oGTT normalisiert werden konnte. Dieser Erfolg war jedoch kurzfristig und auf den Tag nach der Dialyse beschränkt. Da die STH-Plasmaspiegel sich nicht gleichsinnig änderten, schied für sie dieses Hormon als Hauptfaktor der veränderten Glukose-Toleranz aus (8). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Swenson und Mitarbeitern (19). Sie untersuchten den Ausfall eines oGTT vor und nach einer Hämodialyse, sowie bei Patienten vor Aufnahme in das Dialyseprogramm und nach den ersten 15 Dialysebehandlungen. Es wurde keine Verbesserung der Glukose-Toleranz festgestellt. Auch waren keine wesentlichen Änderungen der STH-Plasmaspiegel festzustellen. Sie führten die Ergebnisse anderer Arbeiten darauf zurück, daß die Blutzuckerspiegel mit nicht spezifischen Methoden gemessen worden waren. Hawkins und Strang (3) ermittelten STH-Plasmaspiegel bei Patienten, die gegen ein Dialysat mit einem Glukosegehalt von entweder 180 mg% oder 200 mg% dialysiert wurden. Unter der Dialysebehandlung fiel der STH-Plasmaspiegel signifikant ab. Sie diskutierten eine normale Supprimierbarkeit der STH-Sekretion, da bei einem Molekulargewicht von 19.500 ein Übertritt in das Dialysat unwahrscheinlich sei.

Bei Betrachtung der eigenen Ergebnisse fällt zunächst auf, daß in der Kontrollgruppe die Beziehung des STH zur Blutglukose nicht die erwartete negative Korrelation ergibt (Abb. 7). Bei Durchsicht der Einzelwerte zeigte sich bei vier Kontrollpersonen initial ein Abfall der STH-Serumspiegel. Dieser Abfall war bei einer Kontrollperson minimal und anschließend reagierte das STH normal auf die Insulinhypoglykämie. Zwei weibliche und eine männliche Kontrollperson zeigten einen Abfall über die gesamte Testperiode von erhöhten Basalwerten aus. Das Testergebnis der weiblichen Personen wurde als Folge der Einnahme oraler Kontrazeptiva, das der männlichen Person als Folge des Alkoholgenusses am Vortag interpretiert (20). Diese drei Personen wurden ausgeschlossen und für die restlichen sechs Personen die Korrelation des STH zur Blutglukose erneut berechnet. Es ließen sich über z-Transformation ein mittlerer Korrelationskoeffizient von 0,0846, bei pauschaler Korrelation ein Koeffizient von 0,3178 feststellen. Beide Koeffizienten zeigen keine Korrelation an. Innerhalb der Werte der sechs Kontrollpersonen wurden vier positive und zwei negative Korrelationen ermittelt. Diese positiven Korrelationen finden ihre Erklärung in dem erst nach 60' signifikanten STH-Anstieg (Abb. 5). Da zu diesem Zeitpunkt die Hypoglykämiephase überwunden war, die Blutglukose also wieder anstieg, änderten sich das Serum-STH und die Blutglukose gleichsinnig. Nur in zwei Fällen fiel der Anstieg des Serum-STH zeitlich mit dem Abfall der Blutglukose zusammen.

Die in der Literatur beschriebene positive Beziehung der STH-Serumspiegel zum Serum-Kreatininwert kann für die Kontrollgruppe und die konservativ behandelten Patienten bestätigt werden. Die Insulinhypoglykämietests fielen überwiegend normal aus. Lediglich zwei Patienten der Gruppe 3 und ein Patient der Gruppe 5, entsprechend drei von insgesamt 54 Patienten, zeigten einen paradoxen Abfall der STH-Serumspiegel über die gesamte Testperiode. Dies bedeutet eine überwiegend normale Reaktion der hypothalamisch gesteuerten hypophysären STH-Sekretion auf Insulinhypoglykämie. Die in der Literatur häufig beschriebenen pathologischen Ausfälle der oGTT und ivGTT deuten dagegen auf eine Störung des hemmenden Schenkels des Regelkreises hin.

4. Zusammenfassung

Eigene und in der Literatur beschriebene Ergebnisse zeigen den STH freisetzenden Schenkel des Regelkreises weitgehend intakt, während der hemmende Schenkel vielfach gestört ist. Die Störung der diencephalen Steuerungsmechanismen ist nicht allein vom Grad der Urämie und/oder der Proteinrestriktion abhängig. Weitere Untersuchungen müssen versuchen, die das deutliche Individualverhalten bedingenden Korrelate aufzudecken.

5. Literatur

1) Becker, M.D.; Cook, G.C.; Wright, A.D.: Paradoxical elevation of growth hormone in active chronic hepatitis, Lancet, 2(1969)1035

2) Davidson, M.B.; Fisher, M.B.; Dabir-Vaziri,N.; Schaffer, M.: Effect of protein intake and dialysis on the abnormal growth hormone, glucose, and insulin homeostasis in uremia, Metabolism, 25(1976)455

3) Hawkins, D.F.; Strang, F.: Growth hormone response to hemodialysis, Lancet, May 13, 1978

4) Heesen, D.; Hadam, W.; Finke, K.; Mies, R.; Winkelmann, W.: Unspezifischer TRH-Effekt auf die HGH-Sekretion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

5) Hernandez, A.; Zorrilla, E.; Gershberg, H.: Serum glucose, insulin and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis, Arch. Intern. Med., 124(1969)149

6) Horton, E.S.; Johnson, C.; Lebovitz, H.E.: Carbohydrate metabolism in uremia, Ann. Intern. Med. 68(1968)63

7) Kazue Takano; Hall, K.; Kastrup, K.W.; Naomi Hizuka; Kazue Shizume; Koichi Kawai; Mitsuko Akimoto; Takehide Takuma; Nobuhiro Sugino: Serum somatomedin a in chronic renal failure, J. Clin. Endocr. Metab., 48(1979)371

8) Klein, E.; Reinwein, D.: Klinische Endokrinologie, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1978

9) Labhart, A.: Klnik der inneren Sekretion, dritte neubearbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

10) Marks, V.; Howorth, N.: Plasma growth hormone in chronic starvation in man, Nature, 208 (1965)686

11) Örskov, H.; Christensen, N.J.: Growth hormone in uremia, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27(1971)51

12) Pimstone, B.; Bank, S.; Buchanan-Lee, B.: Growth hormone in protein-losing enteropathy Lancet, 2(1968)1246

13)Samaan, N.A.; Freeman, R.M.: Growth hormone in severe renal failure, Metabolism, 19(1970)102

14) Samaan, N.A.; Stone, D.B.; Eckardt, R.D.: Serum glucose, insulin and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis, Arch. Intern. Med., 124(1969)149

15) Sorge, F.; Castro, L.A.; Nagel, A.; Kessel, M.: Serum glucose, freefatty acids and lipids responses to high carbohydrate and toohigh fat isocaloric diets in patients with chronic non-nephrotic renal failure, Horm. Metab.Res. 7(1975)118

16) Spitz, I.; Rubenstein, S.H.; Bersohn, I.; Abrahams, C.; Lowy, C.: Carbohydrate metabolism in renal disease, Q. J. Med., 39(1970)201

17) Spitz, I.; Rubenstein, A.H.; Bersohn, I.; Lawrence, A.M.; Kirsteins, L.: The effect of dialysis on the carbohydrate intolerance of chronic renal failure, Horm. Metab. Res. 2(1970)86

18) Stuart, M.; Lazarus, L.; Hayes, J.: Serum somatomedin and growth hormone levels in chronic renal failure IRCS, 2(1974)1102

19) Swenson, R.S.; Weisinger, J.; Reaven, G.M.: Evidence that hemodialysis does not improve the glucose intolerance of patients with chronic renal failure, Metabolism, 23(1974)929

20) Tchobroutsky, G.; Rosselin, G.; Assan, R.; Derot, M.: Glucose intolerance in uremia. II. Plasma growth hormone and glucagon values, Diabetologia, 5(1969)25

21) Wright, A.D.; Lowy, C.; Fraser, T.R.; Spitz, I.M.; Rubenstein, A.H.; Bersohn, I.: Serum-growth hormone and glucose intolerance in renal failure, Lancet, 2(1968)798

VIII. Gonadotropine

1. Einleitung

Die Gonadotropine LH und FSH sind aus zwei Untereinheiten bestehende in der Anenohypophyse gebildete Glykoproteide. Sie stehen in einem Regelkreis unter hypothalamischer Kontrolle (Abb. 1, Abb. 2). Die den Abbau bestimmenden Stoffwechselvorgänge sind bisher weitgehend ungeklärt. Bei der Frau bewirkt FSH die Bildung der Follikelhormone und LH die Corpus luteum-Bildung. Beim Mann wird der tubuläre Apparat durch FSH, möglicherweise indirekt auch durch LH stimuliert. Die Funktion der Leydig Zellen hängt vom LH ab.

2. Ergebnisse

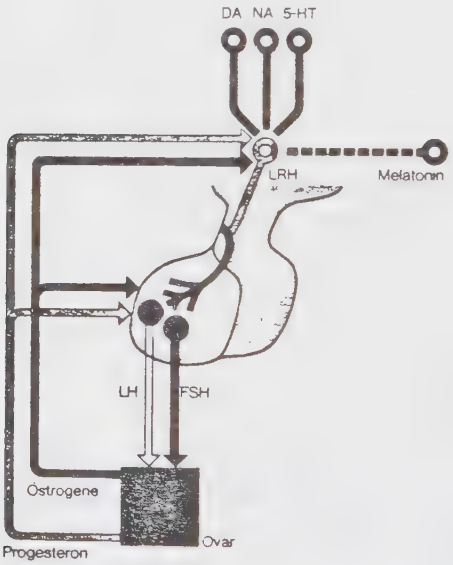
A. Frauen

Das Ergebnis des LH-RH Testes ist in Abb. 3 dargestellt. Der maximale Anstieg des LH, ausgedrückt als Differenz und als Quotient zum Ausgangswert, ergab keinen signifikanten Unterschied (Abb. 4). Zu den einzelnen Meßzeitpunkten liegen die LH-Mittelwerte der Patientenkollektive deutlich über den Mittelwerten der Kontrollgruppe. Der Vergleich erbrachte jedoch zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Auch die FSH-Mittelwerte liegen in den Patientenkollektiven deutlich, aber nicht signifikant oberhalb des Mittelwertes der Kontrollgruppe (Abb. 5).

B. Männer

Abb. 3 zeigt die LH-Verläufe nach i.v. LH-RH-Injektion bei Männern. Auch hier ist zu keinem Meßzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festzustellen. Gleichfalls keinen signifikanten Unterschied ergab der maximale Anstieg des LH, dar-

Steuerungsmechanismen der FSH- und LH-Sekretion bei der Frau

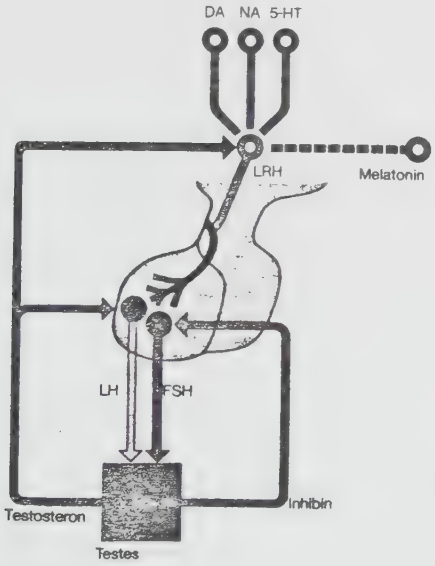


DA: Dopamin NA: Noradrenalin
5-HT: Serotonin

Abb. 1

(Sandorama 4/1980, Sandoz AG, Basel)

Steuerungsmechanismen der FSH- und LH-Sekretion beim Mann



DA: Dopamin NA: Noradrenalin
5-HT: Serotonin

Abb. 2

(Sandoptama 4/1980, Sandoz AG, BAsel)

gestellt als Differenz zum Ausgangswert. Der maximale Anstieg, dargestellt als Quotient zum Ausgangswert, war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in den Patientengruppen (Abb. 6). Keinen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der FSH-Mittelwerte (Abb. 7).

LH-Verlauf ng/ml

		Frauen					Männer				
Gruppe		n	0'	30'	60'	90'	n	0'	30'	60'	90'
1	m s	3	24,8 ± 2,0	30,0 ± 9,8	32,3 ±11,0	32,0 ±10,4	6	5,0 ± 4,7	11,7 ± 9,3	13,6 ±11,6	10,3 ±11,2
2	m s	4	21,0 ±20,7	29,4 ±17,1	31,5 ±16,2	24,4 ±15,8	5	10,5 ± 7,8	17,8 ±12,2	23,4 ±13,6	23,2 ±11,7
3	m s	6	31,0 ±11,5	38,2 ±13,7	28,2 ±12,7	24,7 ±19,0	2	7,5 ± 7,1	9,5 ± 5,7	10,4 ± 8,7	4,5 ± 0,6
4	m s	5	18,4 ± 9,7	23,2 ± 9,5	26,7 ±10,5	22,0 ± 7,7	4	6,9 ± 6,4	5,7 ± 7,6	6,3 ± 7,4	3,7 ± 3,0
5	m s	7	15,2 ±17,2	22,9 ±14,1	23,6 ±13,2	16,0 ± 9,8	8	9,1 ±10,1	15,3 ±19,6	20,1 ±24,0	14,7 ±20,2
6	m s	7	11,9 ± 9,7	18,0 ±10,6	23,2 ±15,6	18,8 ±14,2	8	8,1 ± 6,4	10,6 ± 7,7	11,9 ± 8,9	13,4 ±13,5
K1	m s	3	1,8 ± 0,9	8,6 ± 6,9	6,1 ± 4,8	4,8 ± 4,7	7	0,6 ± 0,3	12,2 ± 7,1	12,6 ± 8,3	9,2 ± 8,7

Abb. 3

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1

LH, maximaler Anstieg, Differenz zum Ausgangswert, Frauen

n	3	4	6	5	7	7	3
Mittel	7,5	13,0	7,2	12,4	10,3	11,8	6,8
S	±11,2	±13,4	±3,3	± 8,0	± 9,4	± 7,9	±7,3

MAQ_{zw}: 30,52 $\hat{F}$= 0,404
MAQ_{in}: 75,55 kein signifikanter Unterschied

LH, maximaler Anstieg, Quotient zum Ausgangswert, Frauen

n	3	4	6	5	7	7	3
Mittel	1,31	2,71	1,26	3,12	2,95	2,57	6,28
S	±0,46	±1,82	±0,11	±3,75	±2,11	±1,54	±4,94

MAQ_{zw}: 9,68 $\hat{F}$= 1,732
MAQ_{in}: 5,59 kein signifikanter Unterschied

Abb. 4

PSH mU/ml Frauen

n	3	4	6	6	7	7	3
Mittel	29,7	31,6	32,8	22,4	24,7	22,4	8,38
S	±19,9	±19,2	± 9,7	±20,6	±18,8	±16,8	±3,19

MAQ_{zw}: 254,9
MAQ_{in}: 287,2

$\hat{F}$= 0,887

kein signifikanter Unterschied

Abb. 5

LH, maximaler Anstieg, Quotient zum Ausgangswert, Männer

n	6	5	2	4	8	8	7
Mittel	2,99	2,92	1,79	1,78	3,28	2,36	21,95
S	±1,10	±1,41	±0,66	±1,26	±1,38	±1,70	±11,03

MAQ_{zw}: 359,33
MAQ_{in}: 23,74

$\hat{F}$= 15,14
p< 0,001

signifikante Unterschiede

Abb. 6

Gruppe	1	2	3	4	5	6	K1
1	-	0,01	0,09	0,15	0,01	0,06	48,97
2	n.s.	-	0,07	0,12	0,02	0,04	44,51
3	n.s.	n.s.	-	0,00	0,15	0,01	26,67
4	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,25	0,04	43,65
5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,14	54,89
6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	60,40
K1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-

PSH mU/ml Männer

n	5	5	2	4	8	7	7
Mittel	8,07	13,40	7,56	6,91	12,4	17,5	5,8
S	±7,56	±11,64	±5,00	±4,77	±13,2	±16,4	±2,47

MAQ_{zw}: 109,7
MAQ_{in}: 120,9

$\hat{F}$= 0,907

kein signifikanter Unterschied

Abb. 7

3. Diskussion

A. Frauen

Die Einschränkung der Nierenfunktion hat bei Frauen deutliche Veränderungen des Sexualhormonhaushaltes zur Folge. Verlust von Libido, Atrophie der Mamma und Zyklusunregelmäßigkeiten bis hin zur Amenorrhoe sind dem Kliniker geläufige Symptome. Mit Beginn der intermittierenden Haemodialyse kehren die Menses teils spärlich wieder, teils normalisieren sie sich vollständig. Jedoch ist die Menorrhagie ein oft zu beobachtendes Symptom (8, 12, 15, 20). Eine weitere Komplikation ist die Ausbildung von haemorrhagischen Ovarialcysten bei Frauen, die unter chronischer Haemodialysebehandlung normale Zyklen haben. So fanden Thaysen und Mitarbeiter (25) bei 50 % der untersuchten Frauen asymptomatische und symptomatische Ovarialcysten. Keine der Patientinnen hatte polycystische Nieren. Von der anderen Hälfte, entsprechend 21 Frauen, hatten nur 8 Menstruationen während der gesamten Behandlungszeit. Vera und Niemineva (27) beschrieben Ovarialcysten in einem großen gynäkologischen Operationsgut nur zu 7 %, und Thaysen und Mitarbeiter (25) fanden keine Ovarialcysten bei 27 nicht dialysierenden urämischen Frauen. Als Entstehungsursache der Cysten diskutierten sie die Heparinbehandlung unter der Haemodialyse und vor allem die Änderungen des hormonellen Gleichgewichts. Schalch und Mitarbeiter (22) untersuchten bei 10 chronisch haemodialysierenden Patienten (8 Frauen, 2 Männer) die basalen LH- und FSH-Serumspiegel und ihre Stimulierbarkeit nach Applikation von 100 µg LH-RH u.v. als Bolus. Sie fanden die basalen LH- und FSH-Serumspiegel leicht, aber statistisch signifikant erhöht.

Der Anstieg nach LH-RH war, verglichen mit einer Kontrollgruppe normal. Jedoch erfolgte der Anstieg 10 Minuten später und persistierte während der ganzen dreistündigen Testperiode. Sie folgerten daraus, daß die MCR von LH-RH und/oder den Gonadotropinen verlängert sei. Morley und Mitarbeiter (18) untersuchten 12 Frauen unter chronischer Haemodialysebchandlung. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fanden sie das basale FSH im Normbereich, das basale LH und PRL statistisch signifikant erhöht und die Basalspiegel von 17-b-Östradiol, Testosteron und Progesteron statistisch signifikant erniedrigt. Die Ausschüttung der Gonadotropine nach Gabe von LH-RH war nicht signifikant unterschiedlich zu einer Kontrollgruppe (18). Als Ursache der Erniedrigung der Hormonspiegel wurde eine Enzymhemmung durch kumulierende, niedermolekulare Stoffe diskutiert, wie sie von Stewart-Bentley und Mitarbeitern (24) beschrieben worden war. Gleichfalls wurden die erhöhten PRL-Konzentrationen in Betracht gezogen, die nach Thorner einen antigonadotropen Effekt ausüben (11). Eine verlängerte und gesteigerte LH-Stimulation nach LH-RH wird als Effekt der immunsuppressiven Therapie im Rahmen der Transplantationsbehandlung angesehen (18).

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse können auch in dieser Arbeit weitgehend bestätigt werden. So ist der maximale Anstieg des LH von erhöhten Basalwerten aus nicht unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Inwieweit die Erhöhung des Basalwertes durch die Niereninsuffizienz oder durch das überwiegend hohe Alter der Patientinnen bedingt ist, läßt sich nicht klären. Dazu bedarf es

wohl der Untersuchung eines größeren Kollektives, das nicht nur durch Kreatininwert und Dialysedauer, sondern auch durch das Alter charakterisiert ist. Auch die Erhöhung der FSH-Basalwerte kann aus gleichem Grund nicht kritiklos der Niereninsuffizienz angelastet werden. Die normale Stimulation der Hypophyse durch LH-RH zeigt eine weitgehend ungestörte Aktivität des Hypothalamo-hypophysären Systems.

B. Männer

Wie bei Frauen führt die Einschränkung der Nierenfunktion auch bei Männern zu Veränderungen des Sexualhormonhaushaltes. Libidoverlust, Sterilität, Impotenz, Gynäkomastie und testikuläre Atrophie sind bekannte Symptome. Bundschu und Mitarbeiter (3) untersuchten fünf chronisch dialysierende Patienten und zehn Patienten im Stadium der kompensierten Retention. Alle fünf Dauerdialysepatienten wiesen eine Azoospermie-Oligozoospermie 3. Grades, sowie eine Asteno- und Teratospermie auf. Vier der zehn Patienten mit kompensierter Retention hatten noch eine normale Spermamenge und Spermienzahl. Jedoch zeigte sich auch hier schon eine beginnende Schädigung der Spermiogenese in einer verminderten Mobilität und einer vermehrten Anzahl pathologischer Formen. (3). Fünf an chronischem Nierenversagen verstorbenen Patienten wurde ein Hoden entnommen und histologisch untersucht. Es fanden sich eine Reifungshemmung 2. bis 3. Grades, eine geringgradige Hypotrophie der Leydig-Zellen und eine mäßige bis schwere peri- und intertubuläre Fibrose. Die Ergebnisse wurden einerseits diskutiert als primärer Hypogonadismus durch toxische Urämieprodukte, z.B.

Kalksalzablagerungen an den Basalmembranen der Hoden. Andererseits ließ die verminderte Gonadotropinausscheidung im Urin den Verdacht auf einen zusätzlichen sekundären Hypogonadismus zu (3). Während Sawin und Mitarbeiter (21) bei fünf Hämodialysepatienten mit Gynäkomastie normale Testosteron-Serumspiegel fanden, stellten andere Autoren überwiegend erniedrigte Testosteron-Serumspiegel fest (4, 5, 7, 9, 11, 13, 28). Der Abfall des Plasma-Testosteron scheint abhängig von der Einschränkung der Nierenfunktion zu sein. Eine Studie von Geisthövel und Mitarbeitern (7) zeigte bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 20 ml/min die Testosteron-Serumspiegel statistisch signifikant gegenüber einer Kontrollgruppe erniedrigt. Patienten mit einer Kreatininclearance über 20 ml/min wiesen jedoch normale Testosteron Basisspiegel auf. Bundschu und Mitarbeiter (4) untersuchten die Auswirkungen einer mehrwöchigen Gonadotropinzufuhr (2 x 2.000 IE HCG-Primogonyl/ Woche) auf die Testosteron-Serumspiegel bei männlichen Dialysepatienten. Das Testosteron stieg verzögert und nicht adäquat auf Normalwerte an und fiel nach Absetzen der Therapie sofort wieder auf die Ausgangswerte ab. Mit einer verringerten Gonadotropinzufuhr (1 x 2.000 IE HCG-Primogonyl/ Woche) war es nicht möglich konstant über die Ausgangswerte erhöhte Testosteronspiegel zu induzieren. Gleichzeitig wurde das 5-alpha-Dihydrotestosteron (DHT) und das 17-beta-Diol (A-Diol) gemessen. Beide Testosteronmetaboliten waren zu Beginn der Untersuchung bei Dialysepatienten gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht. Während der Therapiephase zeigte das DHT nur einen kurzfristigen, das A-Diol einen deutlichen Anstieg.

Beide Hormone lagen am Ende des Tests wieder im Bereich ihrer Ausgangswerte (4). Auch Geisthövel und Mitarbeiter (7) untersuchten die in zwei Gruppen (s.o.) eingeteilten Hämodialysepatienten mit einem HCG-Test. Testosteron-Basalwerte gegen Kontrolle s.o. Die Gruppe I zeigte einen statistisch signifikant verminderten Anstieg des Testosteron. Auch in der Gruppe II war der Anstieg eingeschränkt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe war in beiden Patientengruppen die Testosteronbindungskapazität (TeBG) leicht erhöht, die freie Testosteronfraktion (%FT) leicht erniedrigt. Das freie Plasmatestosteron (AFT) war in Gruppe I signifikant gegen die Kontrollgruppe und die Gruppe II, in der Gruppe II signifikant gegen die Kontrollgruppe erniedrigt (7). Chen und Mitarbeiter (5) fanden die Testosteronbindungsaffinität bei 15 urämischen Patienten im Normalbereich. Die Studie von Lim und Mitarbeitern (13) zeigt die Ergebnisse eines Clomiphen-Tests bei fünf Dialysepatienten. Die Testosteron-Serumspiegel stiegen von subnormalen Ausgangswerten um 5800 % an. Zadeh und Mitarbeiter (28) kamen zu dem Ergebnis, daß nicht durch Dialysebehandlung, sondern nur durch Nierentransplantation die Testosteron-Serumspiegel normalisiert werden konnten.

Über die Basalspiegel der Gonadotropine liegen in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse vor. Es wurden Normalwerte für FSH (11, 5, 22) und LH (9, 22), leicht erhöhte Werte für FSH (4, 22) und LH (9, 22)und deutlich erhöhte Werte für FSH (7, 9, 21) und LH (4, 5, 11, 13, 21) gefunden.

Hrubesch und Mitarbeiter (11) untersuchten an fünf männlichen Dialysepatienten zwei Stunden bevor und unmittelbar nach der Dialysebehandlung die Auswirkungen einer i.v. Bolusinjektion von 25 µg synthetischen LH-RH auf die Serumspiegel der Gonadotropine. Die LH-Spiegel verhielten sich vor und nach der Dialyse ähnlich wie die der Kontrollgruppe. Unterschiedlich war in der Patientengruppe der erhöhte LH-Basiswert und das zeitlich verzögerte, nach 40 Minuten erreichte Maximum. Die Stimulation der FSH-Werte vor der Dialyse verlief mit einer Ausnahme (hoher Ausgangswert, stärkerer Anstieg) in beiden Gruppen gleichartig. Nach der Dialysebehandlung lag der FSH-Spiegel bei zwei Patienten unterhalb der Norm und der Anstieg durch LH-RH blieb aus. Zwei Patienten hatten FSH-Serumspiegel im Normbereich und der Anstieg war einmal unterhalb, einmal oberhalb der Norm. Der Patient mit erhöhtem FSH-Ausgangswert vor der Dialysebehandlung lag hinterher niedriger und reagierte auch nicht mehr so stark auf die LH-RH Stimulation (11). Schalch und Mitarbeiter (22) führten an zehn Dialysepatienten einen LH-RH-Test (100 µg synthetisches LH-RH i.v. als Bolus) durch. Sie kamen zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen. In der Patientengruppe erreichten die Gonadotropine das Maximum 10 Minuten später als in der Kontrollgruppe und die erreichten Werte stagnierten während der dreistündigen Testperiode. Auch in der schon oben erwähnten Studie von Geisthövel und Mitarbeitern (7) ist ein LH-RH-Test beschrieben. Die stimulierten LH- und FSH-Werte der Gruppe I und die FSH-Werte der Gruppe II waren gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Außerdem waren die stimulierten Gonado-

tropinspiegel der Gruppe I deutlich höher als die der Gruppe II. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Pimstone und Mitarbeitern (19). Sie fanden die MCR von exogenem LH-RH bei niereninsuffizienten Patienten verkürzt und die LH-RH Halbwertzeit verlängert. Bundschu und Mitarbeiter (4) berichteten über einen steilen Anstieg der LH-Serumspiegel von dreizehn Dialysepatienten nach HCG-Stimulation und ein Absinken der FSH-Spiegel auf subnormale Werte. Ein Clomiphen-Test von Lim und Mitarbeitern (13) an fünf Dialysepatienten zeigte Steigerungen für FSH um 580 % und LH um 450 %. Die histologischen Untersuchungen von Bundschu und Mitarbeitern (3) weisen auf einen primären Hypogonadismus hin. Damit stimmen auch die gefundenen niedrigen Testosteron-Serumspiegel überein (4, 5, 7, 9, 11, 13, 28), die nicht Folge von veränderten Testosteronbindungskapazitäten sind (5, 7). Gleichfalls sind die Testosteron-Spiegel durch HCG nur äußerst mangelhaft zu stimulieren.(4, 7). Chen und Mitarbeiter (5) berichteten zwar über normale Stimulation, bei genauer Betrachtung aber zeigt sich bei sechs von zehn Patienten ein unzureichender Anstieg. Die erhöhten LH-Spiegel und ihre Stimulierbarkeit zeigen in Grenzen eine normale Aktivität des Hypothalamo-Hypophysären-Systems. Andererseits kommt auch eine zentrale Regulationsstörung in Betracht, da zwischen Testosteron und LH keine Korrelation gefunden wurde (6, 7, 10). Für die Hypophyse als den Ort der Störung spricht die normale Stimulierbarkeit nach Gabe von Clomiphen (13). Eine Erklärung für die veränderte Sekretion von FSH gibt die Theorie von Sherins und Loriaux (23). Die Schädigung des Germinalepithels

verursache einen Wegfall des Inhibins, einen über negativen Feedbackmechanismus arbeitenden Inhibitor des FSH. Auch die testikulären Steroidhormone sollen auf diese negative Rückkoppelung Einfluß haben.

Eingangs wurden histologische Befunde von Hoden erwähnt, die an den Basalmembranen Kalksalzablagerungen aufwiesen (3). In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von Loew und Mitarbeitern (16) von Interesse. Sie setzten die klinischen Parameter, darunter die Auswirkungen des sekundären Hyperparathyreoidismus, in Bezug zur Impotenz niereninsuffizienter Männer. Es ergab sich eine signifikante Abhängigkeit des Schweregrades der Impotenz von den klinischen Parametern. Differenziertere Betrachtungen dieser Abhängigkeit zeigten nur eine Signifikanz zum Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus und nicht zu den restlichen Parametern. Massry und Mitarbeiter berichteten über zwei Dialysepatienten, die nach subtotaler Parathyreoidektomie ihre Potenz wiedererlangten. Sie diskutierten die Möglichkeit einer zentral- und/oder periphernervösen Störung auf die Sexualfunktion, sowie die Gewebeverkalkung durch PTH (17). Alle bisher beschriebenen Behandlungsversuche der Impotenz urämischer Männer führen jedoch nur zu kurzfristigen Ergebnissen oder müssen der Nebenwirkungen wegen abgebrochen werden. Alleine die Nierentransplantation ist in der Lage den Sexualhormonhaushalt weitgehend zu normalisieren (14, 28). Abgesehen von der Störung des Sexualhormonhaushaltes muß auch die psychische Situation der Patienten berücksichtigt werden. Regression des Erlebens auf die Krankheit, Umschichtung der Be-

ziehung zwischen Eheleuten und krankheitsbedingte soziale Umstrukturierung sind nicht zu unterschätzende Einflüsse (1, 2).

4. Zusammenfassung

Trotz widersprüchlicher Aussagen in der Literatur kann man davon ausgehen, daß die Gonadotropine vielfach über die Norm erhöht sind. Dies zeigt auch die in Grenzen adäquate Regulationsmöglichkeit des Regelkreises auf die Verringerung der Stellgrößen. Inwieweit ein antigonadotroper Effekt des Prolaktin eine Schädigung des Germinalepithels im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus und/oder die Störungen des psychischen Gleichgewichtes auf die Veränderungen Einfluß hat, bleibt der Klärung durch weitere Studien vorbehalten. Wichtig ist die Tatsache, daß bei Frauen unter Hämodialysebehandlung die Menses wiederkehren und sich im Laufe der Zeit Ovarialcysten mit allen Komplikationen entwickeln können.

5. Literatur

1) Abram, H.S.; Hester, L.R.; Sheridan, W.F.; Epstein, G.M.: Sexual functioning in patients with chronic renal failure, Journal of Nervous and Mental Disease Vol. 60, No. 3:220 Copyricht by the Williams & Wilkins Co., 1975

2) Bommer, J.; Tschöppe, W.; Ritz, E.; Andrassy, K.: Sexual behaviour of hemodialysed patients, Clinical Nephrology, Vol. 6, No. 1(1976)315

3) Bundschu, H.D.; Lüders, G.; Heller, S.; Dürr, F.: Hypogonadismus bei chronischer Niereninsuffizienz Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 76(1970)867

4) Bundschu, H.D.; Rager, K.; Heller, S.; Hayduk, K.; Pfeiffer, E.H.; Lüders, G.; Liebau, G.: Auswirkungen einer langdauernden exogenen Gonadotropinzufuhr auf die testikuläre Insuffizienz bei Dauerdialysepatienten, Klin. Wschr., 54(1976)1039

5) Chen, J.C.; Vidt, D.G.; Zorn, E.M.; Hallberg, M.C.; Wieland, R.G.: Pituitary-leydigcell function in uremic males, J. Clin. Endocr., 31(1970)14

6) Daubresse, J.Cl.; Palem-Vliers, M.; Gyselinck-Mambourg, A.M.; Franchimont, P.: Etude de la secrétion des gonadotrophines au cours de l'insuffisance renale chez l'homme, Proc. Europ. Transplant. Ass., 9(1972)555

7) Geisthövel, W.; von zur Mühlen, A.; Bahlmann, J.: Untersuchungen über die Hypophysen-Testes-Funktion bei chronisch nierenkranken Männern mit unterschiedlicher Glomerularfiltration, Klin. Wschr. 54(1976)1027

8) Goodwin, N.J.; Valenti, C.; Hall, J.E.; Friedman, E.A.: Effects of uremia and chronic hemodialysis on the reproductive cycle, Am. J. Obste. Gynec., Vol. 100, Nr. 4(1968)528

9) Hagen, C.; Olgaard, K.; McNeilly, A.S.; Fisher, R.: Prolactin and the pituitary-gonadal-axis in male uremic patients under regular dialysis, Acta Endocrinologica, 82(1976)29

10) Heinrichs, H.R.; Milde, K.; Junkers, K.; Heinze, V.; Burmeister, P.: Untersuchungen zum Testosteronspiegel im Plasma männlicher Patienten unter chronischer Hämodialysebehandlung, Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 79(1973)734

11) Hrubesch, M.; Wagner, H.; Böckel, K.; Grote, G.; Wessels, F.; Loew, H.: Hypophysen-Gonaden-Regulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dauerhämodialyse, Med. Welt 24, Heft 17(1973)683

12) Larsen, N.A.: Sexual problems of patients on regular dialysis treatment and after renal transplantation, in: Dialysis and renal transplantation Proc. of the Ninth Conf. of the European Dialysis

13) Lim, V.S.; Fang, V.S.: Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrat J. Clin. Endocrinol. Metab., 43(1976)1370

14) Lim, V.S.; Kathpalia, S.C.; Frohman, L.A.: Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after transplantation J. Clin. Endocrinol. Metab., 48(1979)101

15) Lindsay, R.M.; Boyle, I.T.; Luke, R.G.; Kennedy, A.C.: The endocrine status of the regular dialysis patients, In: Dialysis and renal transplantation. Proc. of the fifth Conf. of the European Dialysis and Transplant Assn., Dublin, Ireland, 1968, Ed. by Kerr, D.N.S., Amsterdam, Excaerpta Medica Foundation, 1969, pp. 230

16) Loew, H.; Schulz, H.; Busch, G.: Klinische Aspekte der Impotenz männlicher Dauerdialysepatienten, Med. Welt 26, Heft 37(1975)1651

17) Massry, S.G.; Goldstein, D.A.; Procci, W.R.; Kletzky, O.A.: Impotence in patients with uremia: A possible role for parathyroidhormone Nephron 19(1977)305

18) Morley, I.E.; Distiller, L.A.; Epstein, S.; Katz, M.; Gold, C.; Sagel, J.; Kaye, G.; Pokroy, M.; Kalk, J.: Menstrual disturbances in chronic renal failure, Horm. Metab. Res., 11(1979)68

19) Pimstone, B.; Epstein, S.; Hamilton, S.M.; LeRoith, D.; Hendricks, S.: Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous gonadotropin releasing hormone in normal subjects and in patients with liver disease and chronic failure, J. Clin. Endocrinol. Metab., 44(1977)356

20) Rice, G.-G.: Hyperrmenorrhea in the young hemodialysis patient, Am. J. Obstet. Gynecol., 116 (1973)539

21) Sawin, C.T.; Longscope, C.; Schmitt, G.W.; Ryan, R.J.: Blood levels of gonadotropins and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic renal failure, J. Clin. Endocrinol. Metab., 36(1973)988

22) Schalch, D.S.; Gonzalez-Barcena, D.; Kastin, A.G.; Landa, L.; Lee, L.A.; Zamora, M.T.; Schally, A.V.: Plasma gonadotropins after administration of LH-releasing hormone in patients with renal of hepatic failure, J. Clin. Endocrinol. Metab., 41(1975)921

23) Sherins, R.J.; Loriaux, D.L.: Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men, J. Clin. Endocr., 35(1973)886

24) Stewart-Bentley, M.; Gans, D.; Morton, R.: Regulation of gonadal function in uremia, Metabolism, 23(1974) 1065

25) Thaysen, G.H.; Olgaard, K.; Jensen, H.G.;: Ovarian cysts in women on chronic intermittend hemodialysis, Acta med. scand., Vol 197(1975)433

26) Thorner, M.O.: Prolactin, Endocrinol. Metab. 6(1977)201

27) Vera, B & Niemineva, K: Small-cystic degeneration of ovaries as an incident finding in gynecological laparotomies, Acta obste. gynec. scand., 31(1952)94

28) Zadeh, J.A.; Koutsaimanis, K.G.; Roberts, A.P.; Curtis, J.R.; Daly, J.R.: The effect of maintenance hemodialysis and renal transplantation on the plasma testosterone levels of male patients in chronic renal failure, Acta Endocrinologica, 80(1975)577

Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit
und die immerwährend freundliche und konstruktive Hilfe danke ich sehr herzlich
Herrn Professor Dr. Karl-Heinz Rudorff.

Ebenfalls gilt mein Dank
Herrn Professor Dr.Karl Jahnke
für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes.

Herrn Dr. Carl Georg Büchel von der Firma Hoechst
danke ich für die freundliche Hilfe bei der Lösung
medizinstatistischer Fragen.

Stellvertretend für alle Damen des Labors
bedanke ich mich bei Fräulein Herbergs für
die gewährte Unterstützung.

Über die Bereitschaft meiner Freunde, als Kontrollgruppe K1 zur Verfügung zu stehen, habe
ich mich sehr gefreut.

Lebenslauf

Als viertes Kind der Eheleute Dr. med. Herbert Schmitz und Riele Schmitz, geborene Flam, wurde ich, Bernhard Schmitz, am 22. März 1956 in Ahrweiler geboren. Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Aloisiusvolksschule in Ahrweiler und wechselte anschließend auf das Staatlich Neusprachliche und Mathematisch Naturwissenschaftliche Gymnasium der Stadt Ahrweiler. Das Zeugnis der Reife erhielt ich im Mai 1974. Zunächst studierte ich Physik und Landwirtschaft an der Universität Bonn.
Zum Wintersemester 1976 erhielt ich einen Studienplatz im Fach Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Nach bestandenem Physikum im Herbst 1978 wechselte ich zur Universität Düsseldorf. Am Lukaskrankenhaus in Neuss, Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, bestand ich am 26. Oktober 1982 das dritte medizinische Staatsexamen.